

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTREGRADO EM CIÊNCIAS FARMACEUTICAS

O IMPACTO DO MATERIAL PARTICULADO NO SISTEMA IMUNITARIO

Trabalho submetido por

Guilherme Arcanjo Cláudio Firmo

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACEUTICAS

O IMPACTO DO MATERIAL PARTICULADO NO SISTEMA IMUNITÁRIO

Trabalho submetido por

Guilherme Arcanjo Cláudio Firmo

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof^a Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho

Outubro de 2023

Dedicatória

Dedico esta monografia às pessoas que me acompanharam, me ajudaram e que me suportaram e motivaram até este ponto desta viagem a que chamamos de vida. Na minha opinião todas as pessoas que estiveram na minha vida foram importantes para a realização de algo tão árduo.

“In the midst of chaos, there is also opportunity”.

Sun-Tzu, The Art of War

Agradecimentos

Queria começar por dizer que agradeço a todos, pessoas que me ajudaram e que não me ajudaram, pessoas que estiveram contra mim e do meu lado, porque sem os obstáculos e sem a ajuda, nunca me teria sido moldado na pessoa que sou.

Mas claro tenho de mencionar 7 pessoas por nome porque sem elas a realização da tese nunca teria sido possível, por isso queria que os nomes ficassem registados neste trabalho. Primeiramente, tenho de agradecer à minha orientadora, Maria Guilhermina Moutinho, por nunca desistir de mim quando eu próprio desisti de mim, por estar sempre lá quando eu precisei e sempre me orientar da melhor maneira possível.

Em segundo lugar, queria mencionar a minha tia Florbela Alves, que me ajudou com a correção do português. Sem a sua ajuda a realização desta tese teria sido extremamente difícil. De seguida, uns amigos distantes, mas sempre presentes, amigos das redes sociais, Emanuel Vilaça e Carlos Sousa, que me ajudaram a focar na tese e que puxaram por mim quando o que eu queria fazer era desistir e passar os dias a jogar vídeo jogos.

Em terceiro lugar, à minha namorada, Nikola Dominika Górczyk. A, sua presença na minha vida foi fundamental, porque me deu uma motivação enorme para terminar a tese e começar uma nova vida. Por fim, os últimos nomes, mas não menos significantes que os outros. Obrigado, pai (Augusto Manuel Varela da Silva Firmo), mãe (Madalena Lídia Arcaño de Azevedo Cláudio) e mana (Catarina Arcaño Cláudio Firmo), que estiveram sempre lá desde o início até ao fim.

Por fim queria agradecer especialmente aos meus avós já falecidos, mas nunca esquecidos, que foram muito importantes na minha vida. Amigos, familiares, professores e colegas obrigado do fundo do coração sem vocês isto não teria sido possível.

“Muito obrigado do fundo do meu coração,
Aos que me acompanharam neste percurso
e às pessoas que sempre me deram uma mão,
com a ajuda consigo terminar o curso.

Agradeço aos presentes e também ausentes
e também aos indivíduos que puxaram por mim,
me motivaram a superar as dificuldades.
Obrigado graças a vocês alcancei o fim.”

Guilherme Firmo, (Material Particulado)

Resumo

O Mundo, desde a Revolução Industrial, vivenciou um desenvolvimento que permitiu a concretização e a descoberta de uma nova realidade: o uso de máquinas e de novas fontes de energia, tais como o carvão, a eletricidade e o petróleo.

Mas este *boom* de desenvolvimento tecnológico/económico trouxe consequências muito graves: problemas ambientais! Entre eles, a crescente poluição atmosférica com grande impacto na saúde da população e no ambiente. O desenvolvimento económico foi proporcional ao desenvolvimento demográfico, ao surgimento de núcleos urbanos em determinados espaços que, por sua vez, aumentaram as produções industriais, diretamente responsáveis pelo agravamento dos níveis de poluição e dos riscos de saúde até aos dias de hoje.

Um dos principais poluentes, e responsável pelos graves riscos para a saúde, é o Material Particulado (MP), ou seja, matéria sólida microscópica em suspensão, que é tóxico para o ser humano e cujo tamanho e concentração variam consoante a(s) sua(s) fonte(s).

Esta monografia teve como objetivo o reconhecimento do MP (as suas fontes, a sua constituição e as suas diferentes dimensões) e estudar o impacto que tem no nosso organismo, mormente: ao nível do Sistema Imunitário; do Sistema Respiratório; do Sistema Cardiovascular e a abordagem das doenças que podem surgir ou agravar-se devido à exposição a estas partículas, de forma a estabelecer uma relação de causa/efeito.

A resposta a este problema, passa pela prevenção, pelas medidas de controlo de libertação de MP para a atmosfera e pela importância da identificação/sensibilização dos profissionais de saúde e das populações em geral desta situação.

Para a realização desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica científica com recurso a base de dados como: Pubmed, Medline, The royal society, Cochrane Library.

De acordo com estudos publicados verificou-se que a exposição prolongada ao MP provoca uma resposta imunitária aumentada que se reflete no surgimento/agravamento de várias doenças. Sendo urgente a sensibilização da população para a necessidade de medidas de controlo e prevenção.

Palavras-chaves: Material particulado, Sistema Imunitário, poluição do ar, saúde, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, doenças imunitárias.

Abstract

Since the Industrial Revolution, the world has experienced a development that has enabled the realization and discovery of a new reality: the use of machines and new sources of energy, such as coal, electricity, and oil.

But this *boom* in technological/economic development had very serious consequences: environmental problems! Among them, growing atmospheric pollution with a major impact on the health of the population and the environment. Economic development was proportional to demographic development and to the emergence of urban centers in certain areas which in turn, increased industrial production, directly responsible for worsening pollution levels and health risks to this day.

One of the main pollutants responsible for serious health risks is particulate matter (PM), i.e. microscopic solid matter in suspension, which is toxic to humans and whose size and concentration differ depending on its source(s).

The aim of this monograph was to recognize PM (its sources, its constitution, and its different dimensions) and to study the impact it has on our bodies, particularly: on the immune system; the respiratory system; the cardiovascular system and to address the diseases that can arise or be aggravated by exposure to these particles, in order to establish a cause/effect relationship.

The answer to this problem involves prevention as well as measures to control the release of PM into the atmosphere and furthermore the identifying/raising awareness of this situation among health professionals and the public.

For this monograph, a scientific literature search was carried out using databases such as Pubmed, Medline, The Royal Society and the Cochrane Library.

According to published studies, prolonged exposure to particulate matter causes an increased immune response which is reflected in the appearance/aggravation of various diseases. There is an urgent need to raise public awareness of the need for control and prevention measures.

Keywords: Particulate matter, immune system, air pollution, health, cardiovascular diseases, respiratory diseases, immune diseases.

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de Imagens	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
Glossário.....	13
1. Introdução.....	15
2. Material Particulado	19
2.1.Composição	19
2.1.1. Partículas primarias.....	19
2.1.2. Partículas secundárias	20
2.1.3. Metais Pesados.....	21
2.2.Fonte Antropogénica	22
2.3.Fonte Natural	23
3. Sistema Imunitário.....	25
3.1.Imunidade inata	25
3.1.1. Mastócitos	26
3.1.2. Macrófagos	27
3.1.3. Neutrófilos	28
3.1.4. Eosinófilos	28
3.1.5. Monócitos	29
3.1.6. Células “ <i>Natural Killer</i> ”	30
3.1.7. Células dendríticas	30
3.2.Imunidade adquirida.....	31
3.2.1. Linfócitos T.....	32
3.2.2. Linfócitos B	33
4. Material particulado e o impacto no Sistema Imunitário	35
4.1.Impacto no Sistema Imunitário	35
4.1.1. Impacto nos Mastócitos	39
4.1.2. Impacto nos Macrófagos.....	39
4.1.3. Impacto nos Neutrófilos.....	40
4.1.4. Impacto nos Eosinófilos.....	40

4.1.5. Impacto nos Monócitos.....	40
4.1.6. Impacto nos Células NK.....	42
4.1.7. Impacto nas Impacto nos Linfócitos.....	42
4.1.8. Impacto nos Células Dendríticas.....	43
5. Impacto na saúde.....	45
5.1.Doenças a nível do Sistema Imunitário.....	45
5.2.Doenças a nível do Sistema Cardíaco.....	46
5.3.Doenças a nível do Sistema Respiratório.....	46
5.4.Outras doenças.....	48
6. Impacto no Planeta.....	49
7. Prevenção.....	53
8. Conclusão.....	55
9. Bibliografia.....	57

Índice de Imagens

Figura 1 Concentração de MP _{2,5} libertado para a atmosfera em zonas povoadas (WHO, 2021).....	16
Figura 2. Concentração de MP ₁₀ libertado para a atmosfera em zonas povoadas (WHO, 2021).....	16
Figura 3. Tabela Periódica (Rottoni, 2019).....	22
Figura 4. Radiação solar e o efeito normal e efeito estufa (Campos, 2023).....	49
Figura 5. Impacto das nuvens nas radiações (Kathryn et al., 2023).....	50
Figura 6. Ciclo de libertação de poluentes para a atmosfera (Neta, 2022).....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1. Fontes e respetivos poluentes emitidos (Ferreira, 2020)	20
Tabela 2. Gases e os produtos na atmosfera (Mangia et al., 2015)	21

Lista de Abreviaturas

- Ahr** - Recetor de hidrocarboneto arílico (*Aryl Hydrocarbon Receptor*)
AQG - Diretriz de qualidade do ar (*Air Quality Guideline*)
AR - Arterite Reumatoide (*Rheumatoid arteritis*)
As - Arsénico (Arsenic)
ATP - Trifosfato de adenosina (*Adenosine Triphosphate*)
BC - Carbono preto (*Black Carbon*)
BCR - Recetores de células B (*B-Cell Receptor*)
DCV - Doença Cardiovascular (*Cardiovascular disease*)
Cd - Cádmio (*Cadmium*)
CD - Células Dendríticas (*Dendritic Cells*)
CD4⁺ - Marcador de superfície dos Linfócitos T auxiliares 4⁺ (*Cluster of Differentiation 4*)
CD8⁺ - Marcador de superfície dos Linfócitos T citotóxicos 8⁺ (*Cluster of Differentiation 8*)
CD80 - Marcador de superfície das células dendríticas, células b ativadas e monócitos (*Cluster of Differentiation 80*)
CD86 - Marcador de superfície das células dendríticas, células langerhans, células b e macrófagos (*Cluster of Differentiation 86*)
CO - Monóxido de carbono (*Carbon Monoxide*)
COV - Compostos orgânicos voláteis (*Volatile Organic Compounds*)
Cr - Crómio (Chromium)
CTL - Linfócitos T citotóxico (*Cytotoxic T Cells*)
Cu - Cobre (Copper)
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônicas (*Chronic obstructive disease*)
LES - Lúpus Eritematoso Sistémico
FcεRI – receptor de IgE de alta afinidade (*High-Affinity IgE Receptor*)
HAP - Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (*Polycyclic aromatic hydrocarbons*)
Hg - Mercúrio (Mercury)
HNO₃ - Ácido nítrico (*Nitric acid*)
H₂SO₄ - Ácido sulfúrico (*Sulfuric acid*)
IFN-g - Interferão gama (*Interferon gamma*)
IgE - Imunoglobulina E (*Immunoglobulin E*)
IL-4 - Interleucina 4 (*Interleukin 4*)
IL-6 - Interleucina 6 (*Interleukin 6*)
IL-8 - Interleucina 8 (*Interleukin 8*)
IL-1β - Interleucina-1 beta (*Interleukin-1 beta*)
IL-12p70 - Interleucina 12p70 (*Interleukin 12p70*)
IL-12p40 - Interleucina 12p40 (*Interleukin 12p40*)
IL-17 - Interleucina 17A (*Interleukin 17A*)
IRA - Infecções Respiratórias Agudas (*Acute respiratory infections*)
LPS - Lipopolissacarídeos (*Lypopolysaccharide*)
LTB₄ - Leucotrieno B₄
MCP-1 - Proteína quimioatraente de monócitos 1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*)

- MHC** - Complexo principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)
- MP** - Material Particulado (*Particulate Matter*)
- MP_{2,5}** - Material Particulado <2,5µm (*Particulate Matter <2,5µm*)
- MP₁₀** - Material Particulado >10µm (*Particulate Matter >10µm*)
- MPO** - mieloperoxidase (*Myeloperoxidase*)
- Mn** - Manganês (*Manganese*)
- NETS** - Armadilhas extracelulares dos neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps*)
- NH₃** - Amoníaco (*Ammonia*)
- NH₄NO₃** - Nitrato de Amônia (*Ammonium nitrate*)
- Ni** - Níquel (*Nickel*)
- NK** - Células Natural killers (*Natural killer cells*)
- NO_x** - Óxidos de azoto (*Nitrogen Oxides*)
- NO₃** - Nitrato (*Nitrate*)
- OC** - Ondas Curtas (*Shortwave*)
- OL** - Ondas Longas (*Longwave*)
- Ou** - Ouro (*Gold*)
- Pb** - Chumbo (*Lead*)
- PCB** - Policlorobifenilos (*Polychlorinated Biphenyls*)
- Pd** - Paládio (*Palladium*)
- Pt** - Platina (*Platinum*)
- ROS** - Espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)
- SOA** - Aerossóis orgânicos secundários (*Secondary Organic Aerosol*)
- SO₂** - Dióxido de Enxofre (*Sulfur dioxide*)
- SO₄** - Sulfatos (*Sulfates*)
- TCR** - Recetor de células T (*T-cell Receptor*)
- Th17** - Linfócitos T auxiliaries 17 (*T helper 17 cells*)
- TLR2** - Recetor Toll-like 2 (*Toll-Like 2 Receptor*)
- TLR4** - Recetor Toll-like 4 (*Toll-Like 4 Receptor*)
- TNF-α** - Fator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor*)
- TREG** - células T reguladoras (*Regulatory T-cells*)
- VEGF** - Fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)
- Zn** - Zinco (*Zinc*)
- ((NH₄)₂SO₄)** - Sulfato de amónio (*Ammonium sulfate*)

Glossário

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos - Composto orgânico que consistem em anéis aromáticos fundidos.

Sistema do Complemento - Constituindo por um conjunto de proteínas plasmáticas que fazem parte do Sistema Imunitário.

Mieloperoxidase - Enzima presente nos grânulos azurófilos (grânulos específicos de certos tipos de leucócitos ou glóbulos brancos) de células do sistema imunológico.

Micronúcleos - Pequenas massas cromossômicas adicionais que podem se formar durante o processo de divisão celular.

Nucleoplasmic bridges - Cromossomas dicêntricos ou o resultado de uma separação defeituosa das cromátídeas irmãs na anáfase

Nuclear Buds – Processo de eliminação de ADN amplificado ou o excesso de cromossomas das células aneuploides

Lúpus eritematoso sistémico - Doença autoimune crónica e complexa que pode afetar diversos órgãos e sistemas do corpo.

1. Introdução

Ao longo dos anos, o ser humano tem vindo a evoluir em todos os aspetos. Esta evolução proporcionou muitos aspetos positivos, tais como: um aumento na taxa de sobrevivência, o aumento na esperança de vida, diminuição da mortalidade infantil e, no geral, uma melhor qualidade de vida (R. Max et al., 2013).

Importante, no entanto, não esquecer que, para além de todos os aspetos positivos referidos anteriormente, esta evolução/progresso tecnológico também comporta aspetos negativos que se refletem principalmente ao nível da nossa saúde, quer a curto quer a longo prazo, com maior ou menor gravidade (K.-H. Kim et al., 2015). Esta evolução potencia um acréscimo de substâncias nocivas à vida no nosso Planeta, como por exemplo; O Material Particulado (MP) ou Particulate Matter (PM).

O MP, é um dos principais e mais preocupantes componentes que poluem o nosso ar (R. Zhang et al., 2015). Ao longo dos anos, tem vindo a aumentar exponencialmente o que se refletiu na saúde de todos nós. Importa frisar que o MP tem um efeito excecionalmente imunossupressor o que provoca reações inflamatórias intensas (Faustini et al., 2018).

Perante o exposto, e dado o risco que representa para a saúde na atualidade, importa abordar e aprofundar o conhecimento que possuímos sobre o MP (Adams et al., 2015).

Para uma melhor compreensão/conhecimento de MP não basta saber “o que é?”. É fundamental compreender que o MP, tal como o nome indica, não é só um material, mas sim um aglomerado de diferentes materiais e/ou partículas existentes no ar. Existem diversos fatores chave que ajudam a compreender melhor o MP tais como: o tipo de partícula, a composição e a fonte (Amaral et al., 2015).

O MP não se origina só em países desenvolvidos. Nos países subdesenvolvidos também existem formas de produção de MP como por exemplo a combustão de carvão, madeira e matéria orgânica (Karagulian et al., 2015).

Globalmente, a urbanização não tem sido constante/uniforme, e desta forma os países desenvolvidos apesar de serem os maiores produtores de MP (Figuras 1 e 29) com libertação de Material Particulado com um diâmetro aerodinâmico $\leq 2,5\mu\text{m}$ (MP_{2.5}) e de Material particulado com um diâmetro aerodinâmico $\leq 10\mu\text{m}$ (MP₁₀), existem países desenvolvidos com menor libertação de MP que outros países desenvolvidos, o que pode indicar que já existem e provavelmente estão em efeito, medidas de controlo de emissão de MP (Fuzzi et al., 2015).

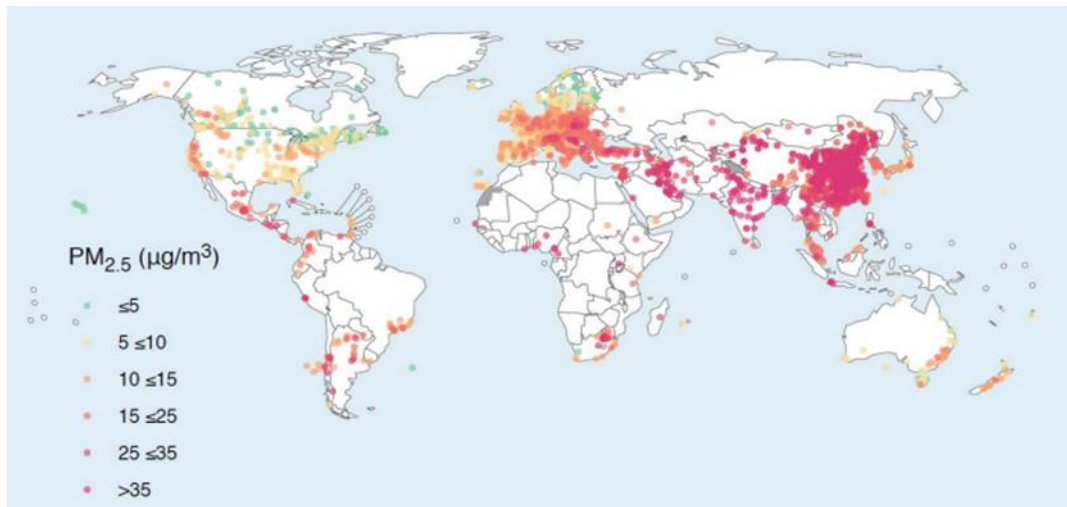


Figura. 1. Concentrações de MP_{2.5} libertado para a atmosfera em zonas povoadas (adaptado de WHO, 2021)

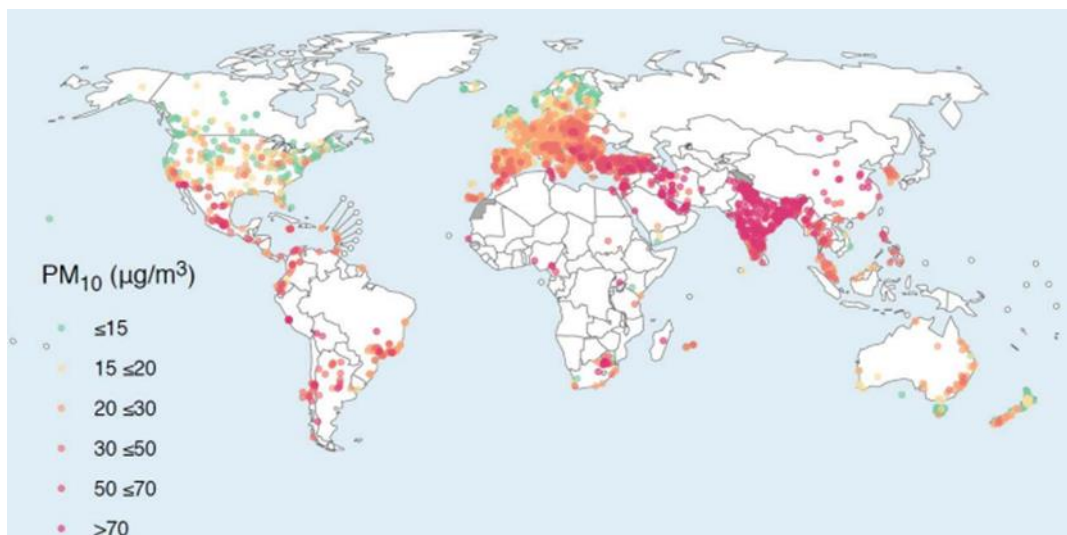


Figura. 2. Concentração de MP₁₀ libertado para a atmosfera em zonas povoadas (adaptado de WHO, 2021)

É crucial referir a relevância destas partículas devido ao grande impacto que têm no ambiente, na saúde e, até mesmo, nos edifícios e materiais (Koolen et al., 2019). A toxicidade é muito extensa e, por exemplo, pode ser derivada dos possíveis componentes químicos presentes no MP, tais como, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), policlorobifenilos (PCB) (R. Zhang et al., 2015).

Desta forma, o MP representa uma ameaça para toda a vida na Terra. Diversos estudos apontam que a exposição ao MP contribui para a redução de esperança média de vida (Cheng et al., 2021; Qi et al., 2020; Sarkodie et al., 2019).

Por outro lado, a redução de exposição ao MP levou ao aumento de esperança de vida em mais 13 meses (Mukherjee et al., 2017).

O impacto do MP, na saúde é enorme, especialmente no Sistema Imunitário (Russell et al., 2009). O Sistema Imunitário é a nossa proteção, é o nosso “escudo” contra agentes invisíveis e visíveis, sendo fundamental para a nossa resistência e adaptação a agentes patogénicos (J.-W. Oh, 2018). Sem ele não seria possível a sobrevivência do ser humano.

O MP tem o efeito de suprimir e debilitar estes nossos mecanismos de defesa, o que pode originar diversos problemas, quer para crianças, quer nos adultos, sejam eles saudáveis ou não. Torna-se assim, não só num problema para o ambiente, mas também um grande risco para a saúde (Wei et al., 2018).

2. Material Particulado

2.1 Composição

O MP, também conhecido como poluição por partículas, é uma mistura diversa de minúsculas partículas sólidas e líquidas em suspensão no ar. O MP pode ser originado a partir de fontes naturais ou antropogénicas e, por isso, a composição varia muito, dependendo da localização, da fonte e do tipo de fonte (Belis et al., 2013).

A composição do MP é extremamente complexa, pelo que a identificação de todos os tipos de constituintes e de todos os tamanhos das partículas presentes na atmosfera é um verdadeiro desafio. No entanto, é possível deduzir quais os componentes que existem em maiores concentrações na atmosfera. Maioritariamente o MP, na atmosfera, é formado por compostos de sulfatos, nitratos, amónia, cloreto, carbono, material da crosta e material orgânico (Harrison et al., 2000). Por último, falta referir o material inorgânico que é, maioritariamente, composto por metais pesados provenientes de fontes humanas que são altamente prejudiciais para a saúde (Ramli et al., 2020).

O material particulado é muito variado em termos de composição e tamanho, e existindo dois tipos de libertação de partículas, a saber: a libertação direta para a atmosfera de partículas, e a formação de partículas na atmosfera proveniente da condensação de gases denominadas como partículas secundárias (Harrison, 2020).

As partículas de maior tamanho alcançam 100µm de diâmetro, mas permanecem pouco tempo na atmosfera devido à força de gravidade. De acordo com **Air quality guideline** (AQG), o MP é dividido em três termos, sendo estes designados como MP_{0.1} (partículas ultrafinas) que incluem partículas com dimensões inferiores a 0.1µm; MP_{2.5} - que inclui todas as partículas com dimensões inferiores a 2,5µm e MP₁₀ que inclui todas as partículas com dimensões superiores a 10µm (Kelly et al., 2012).

2.1.1 Partículas primárias

O MP é composto por diversas partículas, e por esse motivo é primordial determinar a origem para uma melhor compreensão do mesmo. É importante compreender, as diferentes formas de libertação para a atmosfera que podem ser: a libertação secundária e a libertação primária, que é composta por libertação de MP, diretamente para a atmosfera (J. Hu et al., 2015).

O maior fornecedor de MP é a combustão que está presente no nosso dia a dia, a saber: nos transportes, nas lareiras, no gás da cozinha, na queima de biomassa e nos aquecimentos (Karagulian et al., 2015). No entanto, não é o homem o único responsável por estas emissões. Estas também podem ter origem natural: os mares e os oceanos são também responsáveis pela libertação de partículas para atmosfera. Os ventos que levantam o solo erodido assim como a formação de bolhas à superfície da quebra das ondas, conhecidos ambos como fontes naturais, são responsáveis pela libertação de partículas para atmosfera (R. Zhang et al., 2018).

Na tabela 1, podemos ter uma ideia das principais fontes primárias de MP e a sua respetiva substância poluente libertada para a atmosfera.

Tabela 1. Fontes e respetivos poluentes emitidos (Ferreira, 2020)

Fonte de partículas primárias	Poluentes
Pó (natural)	Areia, solo seco, erosão do vento, pó mineral e muitos mais compostos
Veículos	Monóxido de carbono (CO), óxidos de azoto (NO _x)
Emissões industriais	Carbono preto BC e CO
Queima de madeira	Óxidos de azoto (NO _x) e CO
Agricultura	Compostos orgânicos voláteis (COV) e amoníaco (NH ₃)
Incêndios	óxidos de azoto e NO _x e CO

2.1.2 Partículas secundárias

As partículas secundárias são partículas que se formam na atmosfera através das reações químicas dos gases e outras partículas. Estas partículas não são diretamente emitidas para a atmosfera, mas são formadas através de uma série de reações complexas que podem ocorrer numa escala de tempo variada, de segundos a dias, originando partículas sólidas ou líquidas (Kelly et al., 2012).

Um dos tipos mais comuns de partículas secundárias são os aerossóis orgânicos secundários (AOS). Os AOS são formados através da oxidação dos COV na atmosfera. Os COV podem provir de uma variedade de fontes, incluindo transporte, processos industriais e fontes naturais como a vegetação (Albinet et al., 2019).

Quando os COV são oxidados na atmosfera, podem formar uma variedade de compostos intermediários, que podem então reagir com outros gases e partículas para formar AOS. A formação de AOS é um processo complexo que pode depender de uma variedade de fatores, incluindo o tipo e concentração de COV, a quantidade de luz solar e outros fatores ambientais (Maurer et al., 2016).

A formação e o comportamento das partículas secundárias podem ser influenciados por uma variedade de fatores, incluindo a meteorologia, as emissões e a química atmosférica. As partículas secundárias podem também interagir com partículas primárias, como o pó, para formar misturas complexas (Koolen et al., 2019).

Outros tipos de partículas secundárias incluem sulfatos, nitratos e íões de amónio, que são formados através das reações químicas de dióxido de enxofre (SO₂), NO_x, e NH₃ na atmosfera (Mangia et al., 2015).

Por fim, as principais partículas secundárias derivadas de gases, que se encontram em maior concentração na atmosfera e desta forma os que têm maior impacto para o planeta, são apresentados na tabela 2 (Mangia et al., 2015).

Tabela 2. Gases e os produtos na atmosfera

Gás	Partículas secundárias
Dióxido de Enxofre (SO ₂)	Sulfato (SO ₄)
NO _x	Nitrato (NO ₃)
Amónia (NH ₃)	Nitrato de Amónia (NH ₄ NO ₃), Sulfato de Amónia [(NH ₄) ₂ SO ₄]

2.1.3 Metais Pesados

Dentro do conjunto de MP existe um tipo de material que pertence a este grande mundo, sendo denominado metais pesados. Estes são um tipo de material altamente perigoso para a saúde, devido aos riscos acrescentados que podem provocar na saúde do ser humano. Os metais com maior relevância são: o chumbo (Pb), mercúrio (Hg), cádmio (Cd), arsénio (As), crómio (Cr), níquel (Ni), manganês (Mn), e zinco (Zn) e cobre (Cu). As suas concentrações variam muito, mas o que influencia esta variação é o local de origem (Han et al., 2017).

A combustão de carvão é uma grande fonte de Cu e Cr. A queima da biomassa origina a libertação de grandes quantidades de Mn. Ao longo das estradas ocorre a libertação de poeiras verificando-se uma concentração elevada de Zn e Ni e Pb. Junto aos locais de construção, a maior concentração de metal pesado é o Pb. Por fim, um dos materiais que possuem maior número de metais pesados são partículas de cimento e derivados que possuem todos os tipos de metais pesados (As, Pb, Cr, Mn, Cd, Cu, Ni, Zn) (X. Liu et al., 2019).

Os Metais pesados são um grupo de elementos que exibem propriedades metálicas (Singh et al., 2011). Estes incluem os metais de transição, que são elementos químicos que possuem uma estrutura química com um ou mais elétrons de valência e que podem participar na formação de ligações químicas (Magnani et al., 2016). Que se encontram na tabela periódica dos grupos 3 a 12, como se pode ver na figura 3. Por exemplo, o Ni, Cr, Cu são substâncias capazes de produzir espécies reativas de oxigénio (ROS) (Fortoul et al., 2015; Magnani et al., 2016).

Figura 3 mostra a tabela periódica dos elementos químicos. Cada elemento é representado por um retângulo contendo o seu símbolo químico, nome, número atômico e peso atômico. Um exemplo de legenda para o Lítio (Li) é fornecido:

- 3 — número atômico
- Li — símbolo químico
- lítio — nome
- 6,938 - 6,997 — peso atômico (ou número de massa do isótopo mais estável)

Figura. 3 Tabela periódica (adaptada de Rottoni, 2019)

2.2 Fonte Antropogénica

A origem antropogénica do MP é referida como partículas que são libertadas para o ar resultantes da atividade humana e não de outras fontes naturais. Partículas de origem antropogénica referem-se a partículas produzidas por atividades humanas, tais como, processos industriais, motor de veículos e geração de energia (Klimont et al., 2017).

A utilização massiva dos combustíveis fósseis na circulação rodoviária é uma das fontes antropogénicas de maior propagação de MP. As emissões de automóveis, camiões e autocarros contribuem para níveis elevados de MP em áreas urbanas (Weijers et al., 2011). Existem, no entanto, outras fontes responsáveis pelo aumento do MP, mormente: o uso doméstico de gás natural; a queima da biomassa; a inceneração de outras substâncias inorgânicas como por exemplo, os pneus. De facto, o processo de fabrico de pneus traduz-se na libertação de grandes concentrações de substâncias tóxicas para a atmosfera tais como, os gases NO_x e SO_x, em que as concentrações destas substâncias podem subir até 80% dos valores existentes no seu pré-fabrico (Phairuang et al., 2019).

Os processos industriais são outra fonte importante de MP antropogénicas: a mineração, o fabrico e a construção podem gerar grandes quantidades de poeiras e outras partículas que podem contribuir para a poluição do ar. As emissões provenientes da produção de energia, particularmente as centrais elétricas alimentadas a carvão, são também uma fonte significativa de MP (Naidja et al., 2018). As MP antropogénicas podem conter uma variedade de substâncias nocivas, incluindo metais pesados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), e outros compostos tóxicos (Avino et al., 2008).

2.3 Fonte Natural

Partículas de origem natural referem-se a partículas produzidas naturalmente por fontes, como erupções vulcânicas, incêndios, e poeiras sopradas pelo vento. Uma das fontes naturais mais significativas de MP é a erupção vulcânica. Durante uma erupção vulcânica, grandes quantidades de cinzas e outras partículas são libertadas para a atmosfera podendo percorrer longas distâncias, sendo extremamente tóxico para os humanos e outros seres vivos. (Chimonas et al., 2007)

O aerossol marinho refere-se a uma mistura complexa de pequenas partículas que estão suspensas no ar acima dos oceanos e dos mares. Estas partículas podem vir de uma variedade de fontes, incluindo spray marinho e matéria orgânica da vida marinha (Morillas et al., 2016). O aerossol marinho pode conter uma gama de diferentes tipos de partículas, incluindo partículas de sal marinho, matéria orgânica, e minerais inorgânicos. Quando as ondas rebentam na superfície do oceano, criam spray marinho, que pode conter pequenas gotículas de água do mar. Quando estas gotículas evaporam, deixam para trás pequenas partículas de sal que podem ficar suspensas no ar como parte do aerossol marinho (Carvalho et al., 2021).

O vento é um fator que também contribui para o MP natural devido à sua capacidade de levantar poeiras do solo ou outro tipo de poeiras. Consequentemente, zonas áridas como por exemplo o deserto e zonas de pouca vegetação são fontes de origem de MP natural. A vegetação funciona como uma barreira física e um controle ao levantamento de MP do solo uma vez que o vento pode levantar poeiras contendo metais pesados, pesticidas e outros compostos tóxicos (X. Zhang et al., 2019).

3. Sistema Imunitário

O Sistema Imunitário é uma rede complexa e sofisticada de células, tecidos e órgãos que trabalham em conjunto contribuindo para a homeostase do organismo e para proteger o organismo contra agentes patogénicos, tais como vírus, bactérias e parasitas. A sua função principal é reconhecer e responder a estes invasores estranhos, eliminando-os do corpo e, ao mesmo tempo, lembrar-se como de responder a eles no futuro (Nicholson, 2016).

O Sistema Imunitário é composto por: o Sistema Imunitário inato e o Sistema Imunitário adaptativo (Netea et al., 2019). O Sistema Imunitário inato fornece a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos e que respondem rapidamente contra os mesmos (Kumar et al., 2011).

O Sistema Imunitário adaptativo, por outro lado, fornece uma resposta mais específica e direcionada. Este Sistema envolve células especializadas em reconhecer, especificamente, agentes patogénicos e neutralizá-los (Iwasaki et al., 2015).

Para além disso, o Sistema Imunitário é responsável pelo reconhecimento e eliminação de células que se tornam cancerígenas contribui, igualmente, para a reparação e regeneração dos tecidos (Nicholson, 2016).

3.1 Imunidade inata

A imunidade inata é uma resposta imunitária natural, não específica e rápida que está presente desde o nascimento e não requer exposição prévia ao agente patogénico para ser ativada. O Sistema Imunitário inato é composto por uma variedade de componentes físicos, celulares e moleculares que trabalham em conjunto para reconhecer, destruir, e eliminar os agentes patogénicos (Thaiss et al., 2016).

As barreiras físicas (pele, mucosas, cílios nas vias respiratórias, etc.) que atuam como uma barreira aos agentes patogénicos, constituem a primeira linha de defesa contra os agentes patogénicos, impedindo a sua entrada no organismo (Elias, 2007). As membranas mucosas, encontradas no nariz, boca, pulmões e trato gastrointestinal, produzem muco que prende os agentes patogénicos e os impede de entrar no corpo. Cílios no trato respiratório movem o muco e quaisquer agentes patogénicos aprisionados para fora do corpo (Nochi et al., 2006).

Além das barreiras físicas, o Sistema Imunitário inato também inclui vários tipos de células imunitárias que podem reconhecer e responder aos agentes patogénicos. Estes incluem fagócitos, Células Natural Killer (NK), e Células Dendríticas (Tosi, 2005). Os fagócitos são células imunitárias especializadas que fagocitam e destroem os agentes patogénicos. Incluem Macrófagos, Neutrófilos e Monócitos. As Células NK são Linfócitos que podem reconhecer e destruir células tumorais e células infetadas com vírus. As Células Dendríticas são células imunitárias que podem fagocitar, processar e apresentar péptidos antigénicos de agentes patogénicos aos Linfócitos T, ativando assim uma resposta imunitária (Koenderman et al., 2014).

O Sistema Imunitário inato também inclui uma variedade de moléculas que podem reconhecer e responder a agentes patogénicos. Estas incluem proteínas do Sistema do Complemento, citocinas e proteínas inflamatórias. As proteínas do Sistema do Complemento são um grupo de proteínas que reconhecem e destroem agentes patogénicos (Defendi et al., 2020). As citocinas são moléculas sinalizadoras que podem ativar células imunitárias, regular a inflamação, e estimular a produção de outras citocinas (Koyama et al., 2008). As proteínas de fase aguda são proteínas que são produzidas em resposta à inflamação e podem ajudar a neutralizar os agentes patogénicos e estimular a resposta imunitária (Mantovani et al., 2023).

Globalmente, o Sistema Imunitário inato fornece uma proteção contra agentes invasores em forma de barreiras físicas e respostas rápidas não específicas. É fundamental para a prevenção da infeção e para o controlo das infeções em fase inicial. Embora a resposta imunitária inata seja geralmente eficaz contra os agentes patogénicos, muitas vezes não é suficiente, provocando assim, uma resposta prolongada que pode vir a danificar os tecidos. Surge então, a necessidade da resposta imunitária adaptativa dada a sua especificidade para combater agentes patogénicos (Turvey et al., 2010).

3.1.1 Mastócitos

Os mastócitos são um tipo de célula imunitária que desempenha um papel crítico na resposta imunitária do organismo a infeções e inflamações. Os mastócitos encontram-se principalmente em tecidos que entram em contacto com o ambiente externo, tais como a pele, os pulmões e o trato digestivo (Galli et al., 2020).

Os mastócitos são derivados de células precursoras da medula óssea e amadurecem nos tecidos, onde são responsáveis pela detecção e resposta a uma vasta gama de estímulos, incluindo alérgenos, agentes patogênicos e sinais inflamatórios. Os Mastócitos são mais conhecidos pelo seu papel nas reações alérgicas, onde libertam uma variedade de mediadores pró-inflamatórios, tais como histamina, citocinas e quimiocinas, em resposta à exposição a alérgenos. A histamina é particularmente importante na mediação dos sintomas das reações alérgicas, tais como comichão, vermelhidão e inchaço (Theoharides et al., 2019).

Para além do seu papel nas alergias, os Mastócitos também desempenham um papel crítico na defesa do organismo contra as infeções bacterianas e virais. Os Mastócitos podem detetar a presença de agentes patogênicos através dos seus recetores de superfície, e podem libertar peptídeos antimicrobianos e outros mediadores imunitários para ajudar a controlar a infeção. Os Mastócitos podem também interagir com outras células imunitárias, tais como os Linfócitos T e os Linfócitos B, para modular a resposta imunitária (Krystal-Whittemore et al., 2016).

3.1.2 Macrófagos

Os Macrófagos são um tipo de glóbulos brancos fagocitários, que desempenham um papel crucial na defesa do Sistema Imunitário contra microrganismos invasores e partículas estranhas. Estas células são derivadas de monócitos, que são produzidos na medula óssea e circulam no sangue até que migram para tecidos em todo o corpo (Gordon, 2007).

Os Macrófagos desempenham igualmente um papel importante na apresentação de antígenos a outras células imunitárias, o que ajuda a iniciar e regular a resposta imunitária (Wynn et al., 2013).

Os Macrófagos alveolares são um tipo específico de Macrófagos encontrados nos pulmões nos alvéolos e constituem, a primeira linha de defesa contra MP (Hu et al., 2019). Estas células estão constantemente a “vigiar” as vias respiratórias e, quando encontram uma substância estranha, fagocitam-na e digerem-na. Os Macrófagos alveolares também produzem citocinas e outras moléculas de sinalização que ajudam a recrutar outras células imunitárias para o local de infeção ou inflamação (Murray, 2017).

Para além das suas funções imunitárias, os Macrófagos alveolares desempenham também um papel na manutenção da homeostase pulmonar, ajudando a eliminar detritos e a manter o equilíbrio do surfactante, uma substância que alinha os alvéolos e ajuda a reduzir a tensão superficial durante a respiração (Pioselli et al., 2022).

3.1.3 Neutrófilos

Os Neutrófilos são células do Sistema Imunitário com tempo de vida curto altamente móveis e são libertados na corrente sanguínea em resposta a sinais inflamatórios. Uma vez na corrente sanguínea, os Neutrófilos podem migrar para locais de infeção ou lesão em resposta a sinais quimiotáticos produzidos por tecidos danificados, agentes patogénicos invasores, ou células imunitárias ativadas (Lacy, 2006).

A principal função dos Neutrófilos é a fagocitose de patogénicos invasores, tais como bactérias e fungos. Os Neutrófilos conseguem isto através do reconhecimento e ligação a agentes patogénicos através de recetores específicos na sua superfície celular. Uma vez ligados, os neutrófilos envolvem o agente patogénico e destroem-no através de uma combinação de degradação enzimática e da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) (Mayadas et al., 2014).

Os Neutrófilos também produzem citocinas e outras moléculas sinalizadoras que ajudam a recrutar e ativar outras células imunitárias, tais como macrófagos e células dendríticas. Além disso, os neutrófilos podem libertar “armadilhas” extracelulares de neutrófilos (NET), que são estruturas semelhantes a uma teia composta de ADN, histonas, e proteínas antimicrobianas que podem aprisionar e matar agentes patogénicos (Nauseef et al., 2014).

3.1.4 Eosinófilos

Os Eosinófilos são um tipo de glóbulos brancos que estão envolvidos na resposta imunitária a infeções parasitárias e a reações alérgicas. São produzidos na medula óssea e circulam na corrente sanguínea, mas também se encontram nos tecidos de todo o corpo, incluindo o trato gastrointestinal, no sistema respiratório e na pele (HOGAN et al., 2008).

Os Eosinófilos são capazes de libertar uma variedade de proteínas e outras moléculas que são tóxicas para parasitas e outros agentes patogénicos, bem como moléculas que contribuem para a resposta inflamatória em reações alérgicas. Nestas reações, os Eosinófilos são recrutados para o local da resposta alérgica e libertam uma variedade de moléculas que contribuem para a inflamação e danos nos tecidos, incluindo citocinas, leucotrienos e histamina (Rothenberg et al., 2006).

A Eosinofilia, ou um número anormalmente elevado de Eosinófilos no sangue, pode ser um sinal de uma variedade de condições, incluindo infeções parasitárias, reações alérgicas, e doenças autoimunes. As perturbações eosinófilas, tais como a asma eosinófila e a esofagite eosinófila, caracterizam-se pela acumulação de eosinófilos em tecidos específicos, o que pode levar a inflamação e danos nos tecidos (Blanchard et al., 2009).

3.1.5 Monócitos

Os Monócitos são um tipo de glóbulos brancos que desempenha um papel crucial no Sistema Imunitário. São produzidos na medula óssea, onde amadurecem e se desenvolvem em diferentes tipos de células imunitárias. Eles circulam na corrente sanguínea durante cerca de um dia antes de migrarem para fora da corrente sanguínea e para os tecidos onde se diferenciam em Macrófagos ou Células Dendríticas (Murray, 2018).

Os Monócitos são capazes de reconhecer e responder a uma vasta gama de agentes patogénicos e estímulos, incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas. Estão também envolvidos na resposta inflamatória, um processo biológico complexo que é desencadeado por lesão ou infeção (Murray, 2018).

Durante uma infeção ou inflamação, os Monócitos são ativados e migram para o local da infeção ou lesão, onde libertam citocinas e outras moléculas de sinalização que ajudam a recrutar outras células imunitárias para o local. Também fagocitose (engolir e digerir) agentes patogénicos e resíduos celulares, e apresentam antigénios a outras células imunitárias (Chiu et al., 2016).

Em resumo, os Monócitos são um tipo importante de glóbulos brancos que desempenham um papel crucial na resposta do Sistema Imunitário à infecção e inflamação. Estão envolvidos na fagocitose, apresentação de antígenos, reparação de tecidos, e na produção de citocinas e outras moléculas sinalizadoras que ajudam a coordenar a resposta imunitária.

3.1.6 Células “Natural Killer”

As Células *Natural Killer* (células NK) são uma subpopulação de Linfócito, que desempenha um papel crítico no Sistema Imunitário inato. Ao contrário das células T e B, que reconhecem antígenos específicos, as células NK podem detetar e eliminar células infectadas por vírus e células cancerígenas sem sensibilização prévia (Mandal et al., 2015).

As Células NK são caracterizadas pela sua capacidade de detetar e destruir células alvo, que têm níveis reduzidos de moléculas de maior histocompatibilidade (MHC) classe I na sua superfície (Vivier, 2006). Depois da sua ativação, as Células NK libertam citocinas e quimiocinas que irão induzir respostas inflamatórias, ativar o crescimento de monócitos e granulócitos assim como influenciar a resposta adaptativa (Fu et al., 2014).

3.1.7 Células Dendríticas

As Células Dendríticas (CD) são um tipo de células imunitárias especializadas que desempenham um papel crítico no início e na regulação da resposta imunitária. As CD são encontradas nos tecidos em todo o corpo, mas são particularmente abundantes em áreas suscetíveis de encontrar agentes patogénicos, tais como a pele, superfícies mucosas, e tecidos linfóides (Balan et al., 2019).

Primeiramente a função das CD é encontrar substâncias estranhas/patogénicas ou não, capturá-las, processá-las e, depois, apresentá-las, sob a forma de pequenos péptidos antigénicos, na sua superfície associadas a moléculas MHC. Estes complexos de MHC-peptídeos são reconhecidos pelos Linfócitos T. As CD são únicas na sua capacidade de ativar os Linfócitos T *naives* (células que ainda não foram ativadas por nenhum antígeno). Este processo, denominado apresentação do antígeno, é crítico para iniciar a resposta imunológica contra agentes patogénicos (Pearce et al., 2015).

Para além da apresentação do antígeno, as CD também produzem uma variedade de citocinas e outras moléculas sinalizadoras que ajudam a ativar e recrutar outras células imunitárias para o local da infeção ou inflamação. As CD podem também interagir com outras células imunitárias, tais como os Linfócitos B, e ajudar a regular a sua ativação e diferenciação (Heath et al., 2019).

3.2 Imunidade adquirida

A imunidade adquirida, também conhecida como imunidade adaptativa, é uma resposta imunitária específica e duradoura que se desenvolve após exposição a um agente patogénico. Ao contrário da imunidade inata, que está ativa desde o nascimento e não requer exposição prévia ao agente patogénico, a imunidade adaptativa é adquirida e específica face a um determinado agente patogénico. O Sistema Imunitário adaptativo envolve a ativação e proliferação de células imunitárias específicas, incluindo Linfócitos B e Linfócitos T, que trabalham em conjunto para reconhecer, neutralizar e eliminar os agentes patogénicos (Bonilla et al., 2010).

A resposta imunitária adaptativa é um processo em várias etapas que envolve várias fases chave. A primeira fase, é o reconhecimento de antígenos, em que as células imunitárias reconhecem e ligam-se a moléculas específicas que se encontram, na superfície dos agentes patogénicos. Este reconhecimento é conseguido através da utilização de recetores específicos de antígenos na superfície dos Linfócitos B e Linfócitos T, que são gerados através de um processo chamado recombinação somática. Este processo permite que o Sistema Imunitário controle um vasto repertório de recetores específicos de antígenos que podem reconhecer uma vasta gama de agentes patogénicos (Bonilla et al., 2010).

Uma vez reconhecido um antígeno, o Sistema Imunitário passa por um processo chamado seleção clonal, no qual os Linfócitos B e T específicos do antígeno são ativadas e começam a proliferar (Rose, 2007).

A resposta imunitária adaptativa envolve também o desenvolvimento de memória imunológica, na qual o Sistema Imunitário retém uma memória da exposição anterior ao antígeno e é capaz de montar uma resposta rápida e robusta após a reexposição ao mesmo antígeno. Esta memória é mediada por Linfócitos B e T de longa duração que são capazes de reconhecer e responder rapidamente ao antígeno após a sua reexposição (Yatim et al., 2015). A resposta imunitária adaptativa é altamente específica e eficaz na eliminação de agentes patogénicos, mas também requer tempo para se desenvolver e depende da

exposição prévia ao agente patogénico ou antigénico. Por fim, globalmente, a resposta imunitária adaptativa é crítica para a prevenção de infeções e o desenvolvimento de imunidade contra uma vasta gama de agentes patogénicos (N. Yatim et al., 2017).

3.2.1 Linfócitos T

Os Linfócitos T são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel fundamental na defesa do Sistema Imunitário adaptativo contra infeções e doenças. Os linfócitos T são produzidos na medula óssea e amadurecem no timo (Miller, 2020).

Os Linfócitos T têm a capacidade de reconhecer os antigénios através dos recetores presentes na sua superfície, chamados de *T-cell Receptor* (TCR). Cada linfócito T possui TCR específicos com capacidade para reconhecer apenas um tipo específico de antigénio. No entanto, para que esta situação se verifique, o antigénio precisa de ser apresentado por células dendríticas e células macrofágicas (Ross et al., 2018).

Existem vários tipos de Linfócitos T, cada uma com funções distintas no Sistema Imunitário, a saber:

Linfócitos T auxiliares (T cells helper T_H) -

desempenham um papel crítico na coordenação da resposta imunitária, ativando e conduzindo outras células imunitárias, tais como células B, macrófagos e células T citotóxicas. As células T_H reconhecem antigénios apresentados por moléculas MHC-II e sofrem clonagem (Saravia et al., 2019)

Linfócitos T citotóxicos (T_C) -

são células T especializadas com capacidade para reconhecer e destruir células infetadas com vírus ou outros agentes patogénicos intracelulares, bem como células cancerígenas. As T_C reconhecem antigénios apresentados na superfície de células infetadas ou cancerosas. Uma vez ativados, os T_C libertam moléculas citotóxicas, tais como perforina e granzima, que induzem apoptose (morte celular) na célula alvo (Andersen et al., 2006).

Linfócitos T reguladoras (Treg) -

desempenham um papel crítico na manutenção da tolerância imunitária e na prevenção de doenças autoimunes. Treg têm a função de regular a resposta imunitária controlando as concentrações e a libertação de células Th e CTL (Beissert et al., 2006).

Células T de memória -

são uma população de Células T de vida longa com a capacidade de reconhecer e responder rapidamente aos antígenos previamente encontrados. As Células T de memória são fundamentais para fornecer proteção a longo prazo contra infecções e para o desenvolvimento de vacinas eficazes (Russo et al., 2019).

3.2.2 Linfócitos B

Os Linfócitos B são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel crucial no Sistema Imunitário adaptativo. São produzidos na medula óssea onde sofrem igualmente maturação. São responsáveis pela produção de anticorpos, que são proteínas que reconhecem e se ligam a agentes patogênicos específicos (Moreira, 2014).

Os Linfócitos B têm uma proteína de superfície única chamada recetor de Linfócitos B (BCR), que é responsável pelo reconhecimento e ligação a antígenos específicos, ou substâncias estranhas que podem desencadear uma resposta imunitária. Quando um Linfócito B encontra o seu antígeno específico, é ativada e passa por uma série de passos para se diferenciar num plasmócito secretor de anticorpos (Mizoguchi et al., 2006).

As células plasmáticas são Linfócitos B altamente especializadas que produzem grandes quantidades de anticorpos que são específicos do antígeno que ativam Linfócitos B. Estes anticorpos podem ligar-se e neutralizar o patógeno, marcando-o para destruição por outros componentes do Sistema Imunitário, tais como fagócitos e células assassinas naturais (Hoffman et al., 2016).

Para além de produzir anticorpos, os Linfócitos B desempenham também um papel na memória imunológica. Após um encontro inicial com um agente patogénico, é gerado um subconjunto de Linfócitos B chamado Linfócitos de memória. Estas células podem diferenciar-se rapidamente em plasmócitos após uma reexposição ao mesmo agente patogénico, levando a uma resposta imunitária mais rápida e mais eficiente (Kurosaki et al., 2015).

4. Material Particulado e o impacto no Sistema Imunitário

A exposição ao MP, como mencionado anteriormente, está ligada a uma variedade de problemas na saúde, incluindo doenças respiratórias, cardiovasculares e doenças autoimunes, bem como à inibição/destruição do Sistema Imunitário. O Sistema Imunitário é responsável pela defesa do organismo e a exposição às MP perturba o seu funcionamento em menor ou maior escala (Y. Yang et al., 2019).

MP interage diretamente com o corpo humano afetando muitos órgãos tais como os pulmões, fígado, rins, coração e cérebro. Quando as partículas de MP são inaladas, podem desencadear uma resposta imunitária no corpo, levando à inflamação e à libertação de mediadores inflamatórios, tais como citocinas. Esta situação pode provocar uma resposta imunitária exagerada o que pode ter efeitos negativos no local onde foi lançada a resposta (Wu et al., 2018).

Além disso, foi demonstrado que o MP tem impacto na função das células imunitárias, tais como Macrófagos, CD, Linfócitos T, Células NK, Neutrófilos, Mastócitos, Eosinófilos, Linfócitos B e Monócitos. Estas células, são importantes na defesa contra ameaças há nossa saúde, pois fazem parte da resposta do nosso Sistema Imunitário, mas a exposição às MP pode interferir com a produção destas células ou mecanismo das mesmas (Glencross et al., 2020).

4.1 Impacto no Sistema Imunitário

O MP pode variar em tamanho e composição, e estas duas variantes desempenham um papel significativo na forma como afetam o Sistema Imunitário, particularmente a primeira variante. As partículas de menores dimensões são mais nocivas à saúde devido à maior capacidade de penetração quer nos vasos sanguíneos, quer no sistema respiratório desencadeando, desta forma, respostas imunitárias (Feng et al., 2021).

As partículas de MP_{2,5}, quando inaladas, podem desencadear uma resposta imunitária que pode levar a inflamação e dano nos tecidos. Consequentemente, a exposição prolongada a MP_{2,5} poderá originar uma inflamação crónica. Embora a inflamação seja uma resposta imunitária expectável, a inflamação crónica, ou excessiva, pode danificar tecidos e órgãos saudáveis, e assim prejudicar a capacidade do Sistema Imunitário de combater infeções (Arias-Pérez et al., 2020).

As partículas de MP_{2,5} podem, igualmente, afetar a função de células imunitárias específicas que desempenham papéis-chave na identificação e eliminação de substâncias estranhas. A exposição a MP_{2,5} leva a uma disfunção imunológica que pode alterar o correto funcionamento das células imunitárias e conseqüentemente uma resposta imunitária prejudicada (Wei et al., 2018).

Partículas maiores, com diâmetro entre 2,5 e 10 micrómetros (MP₁₀), podem, também, afetar o Sistema Imunitário. Estas partículas podem ficar presas no trato respiratório superior e causar irritação, levando à ativação do Sistema Imunitário. As MP₁₀, também podem ter impactos significativos no Sistema Imunitário (Park et al., 2021). Quando as MP₁₀ entram no corpo por inalação, podem causar inflamação nas vias respiratórias, levando a sintomas respiratórios tais como tosse, pieira e falta de ar (Orru et al., 2018)

Além disso, a exposição a MP₁₀ tem sido ligada a alterações nos números e funções das células imunitárias. A sua exposição demonstrou diminuir o número das células imunitárias, prejudicando a sua atividade e alterando a sua produção de citocinas, o que pode afetar a capacidade do organismo de combater infeções e responder a desafios imunológicos aumentando assim a sua suscetibilidade a infeções e doenças (Valderrama et al., 2022).

O MP pode conter uma variedade de metais tóxicos que podem entrar no corpo por inalação, ingestão, ou contacto com a pele, e podem vir a acumular-se em vários órgãos e tecidos ao longo do tempo, resultando numa série de efeitos adversos para a saúde. Os efeitos da exposição a estes metais podem ser particularmente graves em populações vulneráveis, tais como: crianças, idosos, e indivíduos com condições de saúde pré-existent (Chen et al., 2009).

Outros impactos gerais dos metais, mormente, o Cd, o Hg e Ouro (Au) estão associados a doenças autoimunes, a Pt (platina) e o Pd (paládio) estão associados à asma, à rinoconjuntivite e dermatites. O Cr (VI), o Cd e o Ni são metais carcinogénicos, genotóxicos e que provocam *stress* oxidativo. Uma vez que alteram o ADN e interferem com os seus mecanismos de reparação, pode surgir, uma incapacidade de as células serem capazes de corrigir erros genéticos. Alguns metais pesados têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e acumular-se nos tecidos do feto e no fluido amniótico (Fortoul et al., 2015). O Cd para além de ser carcinogénico, provoca doenças cardiovasculares (Tellez-Plaza et al., 2013).

Por sua vez, a exposição ao Pb provoca o desequilíbrio do sistema imunológico afetando-o de várias formas. Tendo sido associado à diminuição do volume celular das células dos pulmões com irregularidades na superfície, a doenças cardiovasculares, crescimento tumoral, ao cancro e inflamações e para além disso num estudo em pessoas verificou-se que pacientes expostos a Pb possuíam 33,9% de Linfócitos citotóxicos a menos que os pacientes de controlo (Pukanha et al., 2020).

A exposição ao Hg também está associada ao desenvolvimento de neurotoxicidade assim como ao enfraquecimento do Sistema Imunitário, tornando o organismo mais suscetível a infeções e doenças (Balali-Mood et al., 2021).

A exposição ao As relaciona-se com o surgimento de elevadas concentrações de marcadores inflamatórios (IL-6, proteína reativa C e fator de crescimento endotelial vascular) que são marcadores de doenças cardiovasculares. O As pode provocar, igualmente, danos ao nível do Sistema Nervoso Central, com doenças e desordens mentais e comportamentais. É de salientar que a inalação do As pode causar síndrome de Guillain-Barre e, embora sejam necessários mais estudos que comprovem esta relação causa/efeito, já está provado que o As causa confusão, irritabilidade, perda cognitiva, paralisés e atraso nas respostas verbais. O As tem a capacidade de atravessar a membrana alveolar, chegar à corrente sanguínea e ser transportado para todos os órgãos, principalmente o fígado, onde vai ser metabolizado e, em raros casos, induz cancro do fígado. Por fim, o As pode aumentar a mortalidade de gestantes, a mortalidade infantil e perinatal os recém-nascidos apresentam baixo de peso e com deformações (Jomova et al., 2011; Naujokas et al., 2013).

O Cr (VI) é um metal caracterizado como carcinogénico e genotóxico sendo o seu principal mecanismo carcinogénico a produção de radicais livres que provocarão *stress oxidativo* (e este *stress* está relacionado como uma serie de modificações que podem causar cancro). O Cr (III) está relacionado com a descida dos níveis de glucose no sangue e o surgimento de hipoglicemia, aumentando os níveis da atividade da insulina. A exposição ao Cr pode levar a um desequilíbrio celular e hormonal de componentes do Sistema Imunitário. Nas mulheres pode influenciar o sistema reprodutor, sendo responsável pela infertilidade, aborto, atraso do ciclo menstrual e o risco de hipertensão durante o período de gestação. Podem ocorrer alterações menstruais, hemorragia pós-natal e complicações no parto, aumentando a mortalidade perinatal e infantil devido ao surgimento de malformações cardíacas e neuroblastomas nas crianças (Prasad et al., 2021; Tumolo et al., 2020).

Em relação ao Ni, que também é caracterizado como um metal carcinogénico e genotóxico, o seu principal mecanismo carcinogénico é a produção de radicais livres, que irão provocar *stress* oxidativo. O Ni promove o aumento das concentrações de marcadores inflamatórios (IL-6, proteína reativa C e fator de crescimento endotelial vascular) (Fortoul et al., 2015). Aumenta o risco de cancro respiratório, uma grande percentagem de tumores nos pulmões é causada pelo composto níquel sulfídrico que é altamente cancerígeno. Apesar de haver dúvidas quantos aos processos todos, o Ni pode provocar modificações da condensação da cromatina, hipermetilação do ADN, acetilação de histonas, corte de genes que perturbam a expressão genética e hiperglicemia. Por fim, o estudo realizado em ratos evidenciou-se problemas, no desenvolvimento embrionário, morte embrionário, morte fetal, malformações como hidrocefalia, alterações das pálpebras e anomalias (Fortoul et al., 2015; Genchi et al., 2020).

O Mn, em relação aos outros metais pesados, provoca menos alterações mutagénicas e carcinogénicas, podendo estar relacionado com o cancro ou não. Alguns compostos inorgânicos de Mn são citotóxicos e geram ROS. E a inalação de Mn pode levar a Manganismo; o Mn consegue atravessar a barreira hematoencefálica, acumular-se dentro dos neurónios e interrompe a transmissão sináptica. Provoca, igualmente, imunossupressão dos linfócitos CD4+ CD8+ (Ghosh et al., 2020; Martinez-Finley et al., 2013).

O Cu também provoca o aumento das concentrações de marcadores inflamatórios (IL-6, proteína reativa C e fator de crescimento endotelial vascular) e é considerado um metal transitório pela produção de ROS. O Cu funciona como limitador da quantidade de nutriente que é fornecido aos tumores, tais como, o oxigénio e a glucose. Assim, pode ocorrer um aumento de produção de ATP, conseqüentemente, aumentar a quantidade de energia celular e provocar uma maior rapidez na proliferação das células cancerianas. O cobre pode ligar se diretamente a moléculas do ADN. Esta ligação pode modificar a estrutura do ADN, promovendo carcinogénese, assim como, causar alterações morfológicas nos tecidos linfóides (Shi et al., 2012).

4.1.1 Impacto nos Mastócitos

Os Mastócitos encontram-se maioritariamente no tecido conjuntivo, mas também nas mucosas do sistema digestivo, sistema respiratório, sistema urinário e na pele. O MP pode afetá-los de diferentes formas, pode ativá-los diretamente e induzir a libertação de histaminas e outros mediadores (Kopel et al., 2019). Isto pode levar a respostas alérgicas e inflamatórias nas vias respiratórias, pele e outros lugares de presença de mastócitos (Maier et al., 2008).

As concentrações de MP_{2,5} podem afetar de duas formas os mastócitos, altas concentrações podem causar apoptose (morte celular) dos mastócitos e a exposição a doses de MP moderadas levam ao aumento da sensibilização dos mastócitos que aumenta a desgranulação dos mastócitos e ativação de FcεRI, que se ligam aos anticorpos IgE e ativam a libertação de histamina, leucotrienos, IFN-γ e TNF-α e citocinas, tais como VEGF, MCP-1, IL-4 e IL-6 em resposta à exposição aos MP, o que provoca uma resposta alérgica (Jin et al., 2019).

ROS, espécies reativas de oxigénio, são também um resultado da estimulação dos mastócitos. Desta forma, o MP_{2,5} pode induzir *stress* oxidativo em mastócitos originando ROS, que está relacionado com os efeitos de citotoxicidade, incluindo a inflamação sistémica. As ROS são produzidas como resultado do metabolismo aeróbico, e a exposição a MP_{2,5} leva a um aumento do nível de ROS através de um procedimento celular adicional ou endógeno. Desta forma a produção excessiva de ROS leva a vários fatores inflamatórios que podem vir a causar uma inflamação sistémica (Y. Wang et al., 2021).

4.1.2 Impacto nos Macrófagos

A importância dos macrófagos explica-se porque os macrófagos pulmonares são as células imunitárias que mais participam no processo de reconhecimento e remoção de MP do nosso sistema respiratório pois é o lugar onde a maior quantidade de MP se localiza. No processamento destas partículas, elas produzem mediadores pró-inflamatórios que têm a capacidade de fornecer não só uma resposta inflamatória, mas também uma resposta inflamatória sistémica (Miyata et al., 2011).

A ativação dos macrófagos pode ser feita, principalmente, através do recetor presente nos macrófagos, denominados de Toll-like recetor (TLR2). O TLR2 é um recetor importante porque o MP, pode ser composto por porções de matérias microbianas como por exemplo bactérias gram negativas e o recetor TLR2 é capaz de identificar Lipopolissacarídeos (LPS) (Shoenfelt et al., 2009; C. Zhao et al., 2012).

Consequentemente, os macrófagos, depois de se ligarem ao MP, são maturados e libertam citocinas, que são moléculas sinalizadoras que ajudam a regular a resposta imunitária. A exposição aos MP pode desencadear a libertação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 beta (IL-1 β), a interleucina IL-6 e a IL-8, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas podem recrutar outras células imunitárias para o local de exposição e iniciar uma resposta inflamatória (Miyata et al., 2011).

Em segundo lugar, os macrófagos podem sofrer *stress* oxidativo quando expostos ao MP. O MP pode conter uma variedade de substâncias químicas, incluindo metais pesados e compostos orgânicos, que podem gerar espécies reativas de oxigénio quando entram em contacto com os macrófagos. As ROS podem danificar componentes celulares e ativar vias de sinalização que levam à inflamação (Landreman et al., 2008; Sawyer et al., 2009).

4.1.3 Impacto nos Neutrófilos

Quando os Neutrófilos são expostos ao MP, ocorre uma ativação dos Neutrófilos que leva a uma migração dos Neutrófilos aos pulmões. O excesso de acumulação de Neutrófilos nos pulmões provoca uma libertação excessiva de mediadores inflamatórios, tais como, mieloperoxidase (MPO), leucotrieno B4 (LTB4), IL-8 e produção de ROS. Estes mediadores são responsáveis por dano oxidativo e proteolítico nos tecidos (Valderrama et al., 2022).

Em segundo lugar, a exposição ao MP pode também afetar a função dos Neutrófilos. Apesar de ainda não ter sido totalmente compreendida, a exposição *in vitro* de Neutrófilos a PM_{2.5} evidenciou uma diminuição de capacidade fagocitária, o que levou a concluir que está relacionado com a citocina pro-inflamatória IL-6 e TNF- α (Sierra-Vargas et al., 2009).

Em terceiro lugar, estudos demonstraram que a exposição ao MP pode causar alterações na forma e tamanho dos Neutrófilos, bem como alterações na sua estrutura cito esquelética. Estas alterações podem afetar a capacidade dos Neutrófilos de migrarem para locais de infecção e prejudicar a sua capacidade de funcionar corretamente (Harding et al., 2021; Y. Li et al., 2022).

4.1.4 Impacto nos Eosinófilos

A exposição ao MP mostrou ter uma série de efeitos negativos sobre os Eosinófilos, levando à ativação dos mesmos. A ativação de Eosinófilos é caracterizada por um aumento na produção de moléculas inflamatórias, tais como, citocinas e quimiocinas, bem como a libertação de ROS (Y.-L. Wang et al., 2017).

A exposição a MP influencia a migração de Eosinófilos para o local da inflamação e a sua acumulação. Os Eosinófilos são recrutados para sítios de inflamação através da interação de quimiocinas e moléculas de adesão (Ramanathan et al., 2017). Estudos demonstraram que a exposição MP pode alterar a expressão das moléculas de adesão nos Eosinófilos, prejudicando a sua capacidade de migração para o local da inflamação (Castañeda et al., 2017).

Por fim, após diversos estudos foi possível evidenciar que o MP₁₀ tem um maior impacto nos Eosinófilos, isto é, a exposição a MP₁₀ provoca uma resposta inflamatória eosinófila superior á exposição a MP_{2.5} ou MP_{0.1} (Huang et al., 2017)

4.1.5 Impacto nos Monócitos

A exposição ao MP demonstrou ter uma série de efeitos negativos no sistema respiratório e no Sistema Imunitário. A ativação dos Monócitos, leva a libertação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (Yatera et al., 2008).

A exposição ao MP pode, igualmente, causar a adesão de Monócitos a células cancerígenas dos pulmões causando uma metástase. Isto é, elevadas concentrações de MP₁₀ evidenciam uma adesão entre as células A549 e os Monócitos contribuindo para proliferação das células cancerígenas. Pensa-se que esta adesão ocorra através da ativação de integrinas (proteínas da superfície celular envolvidas na adesão) na superfície dos Monócitos (Soca-Chafre et al., 2021).

Através de um estudo, foi possível evidenciar, que após a exposição ao MP, houve um maior número de Monócitos que se diferenciaram em macrófagos onde existe uma grande libertação de citocinas e mediadores (ALEXIS et al., 2006).

4.1.6 Impacto nas Células NK

O MP pode ter diferentes impactos no número de Células NK. Primeiramente, a exposição ao MP pode diminuir o número de NK circulantes na corrente sanguínea. A penetração de MP desencadeia uma resposta imunitária em que as NK deslocam-se para o local de sinalização, para combater a infecção ou inflamação causada pelo MP. Desta forma, destaca-se que a percentagem de NK é indiretamente proporcional às concentrações de MP exposto (S. Zhang et al., 2023).

Em segundo lugar, o MP pode alterar a atividade das NK. Quero eu dizer que, a exposição ao MP leva a uma redução da capacidade de atuação sobre outros agentes patogénicos, as NK tornam-se disfuncionais e insuficientes (L. Yang et al., 2020), o que pode, porventura, causar uma suscetibilidade a outras patologias, tornando assim as NK ineficazes contra outras infeções (Müller et al., 2013).

4.1.7 Impacto nos Linfócitos

Os perigos que MP apresenta para os Linfócitos são diversos. De destacar, o impacto negativo sobre os Linfócitos que ocorre aquando da exposição prolongada a MP, ou seja, a exposição a MP leva os Linfócitos a formarem células anómalas com um núcleo instável. Desta forma, de acordo com um estudo *in vitro* realizado por Santovito e cols., as alterações genéticas nos Linfócitos podem provocar instabilidade genómica, consequentemente resulta no surgimento de doenças, incluindo cancro (Santovito et al., 2020).

O MP surge também relacionado com genotoxicidade devido à produção de ROS que, depois da exposição ao MP, origina a libertação de mediadores como resposta imunitária inata, o que, por sua vez, provoca a inflamação e o aumento de produção de ROS levando a mutações e quebra do ADN (Santovito et al., 2020). Este ataque ao ADN é o que provoca a quebra da dupla hélice de ADN e, consequentemente, a formação de micronúcleos, ou, pode causar “*Nucleoplasmic bridges*” e “*Nuclear buds*” (Santovito et al., 2020).

As partículas ultrafinas são capazes de provocar maior produção de ROS nas mitocôndrias dos Linfócitos e perturbar a funcionalidade dos mesmos e conseguem inibir o funcionamento normal das principais enzimas mitocondriais. O ADN das mitocôndrias apresenta-se, assim, alterado ou mesmo danificado (Bhargava et al., 2018).

A exposição a partículas ultrafinas resultou igualmente numa maior produção de excreção de níveis de citocinas pro-inflamatórias IL-6, TNF e IFN-gama, em relação a MP_{2.5} e MP₁₀. A exposição ao MP conduz, de igual modo, à apoptose de Linfócitos (Bhargava et al., 2018).

4.1.8 Impacto nas Células Dendríticas

O MP afeta as Células Dendríticas (CD) de diferentes formas, mormente: a sua exposição, inicialmente, leva à sua maturação e ativação; pode conduzir à supressão de produção de interleucinas (IL-12p70 e IL-12p40); conduz à diminuição de Toll-like recetor (TLR2 e TLR4) (Porter et al., 2007); leva a maior expressão de moléculas CD estimuladoras como CD80 e CD86, apresentação de antígeno pelas moléculas MHC II; e por fim ao excesso de produção da citocina pró-inflamatória IL-17^a e citocina pró-inflamatória IL-1 β (Castañeda et al., 2018).

A exposição ao MP é responsável pela ativação das CD. Um dos fatores transcriptase fundamental é o Ahr (Aryl hydrocarbon receptor) que desempenha um papel crucial. Sem este recetor, as CD não são capazes de identificar MP e não ativam os Linfócitos T. As CD ativam os linfócitos T que se diferenciam em linfócitos Th-17, que são usados para combater o MP. Verifica-se que, na ausência das CD, não existe esta produção de linfócitos Th-17 o que indica que as CD têm um papel primordial na apresentação do MP aos linfócitos T, para a produção de uma correta resposta imunitária ao MP (Castañeda et al., 2018).

5. Impacto na Saúde

O MP pode ter um impacto indireto na saúde, mas tem, igualmente, um impacto direto, representando um sério risco para a saúde. Diretamente, o MP enfraquece o Sistema Imunitário e, conseqüentemente, o ser humano fica suscetível a diversas infeções e doenças oportunistas. Desta forma, a maior preocupação no que diz respeito ao impacto na saúde, será ao nível do Sistema Imunitário (Wei et al., 2018).

Por outro lado, o ser humano não é só afetado ao nível do Sistema Imunitário, mas também ao nível do sistema cardiovascular e respiratório, surgindo diversas doenças relacionadas com MP.

O MP pode ter outro grande impacto, mas é mais raro devido à reduzida concentração a que o ser humano é exposto. Mas uma vez exposto a grandes concentrações de metais pesados, o surgimento de cancro poderá ser inevitável (K.-H. Kim et al., 2015).

5.1 Doenças a nível do Sistema Imunitário

As patologias relacionadas com o Sistema Imunitário são normalmente doenças alérgicas ou doenças autoimunes. Apesar dos mecanismos não serem totalmente compreendidos, os fatores que resultam no surgimento deste tipo de doenças são as inflamações crónicas provocadas pela presença de MP, e ROS que leva à alteração das células, o que, conseqüentemente, pode levar ao surgimento de cancro, ou ao risco de apoptose e às alterações do genoma celular (Kumar Rai, 2015).

A rinite alérgica, enquanto doença alérgica, assim como a conjuntivite alérgica, entre outras, pertencem ao grupo de doenças que se agravam pelo contacto ao MP_{2.5} (Y.-L. Wang et al., 2017). Situação comprovada com o aumento de número de pessoas que se deslocam ao hospital com esta patologia (Mimura et al., 2014).

Conseqüentemente, falta referir nas doenças alérgicas, que não só afeta os adultos como também crianças: a asma (H.-Y. Liu et al., 2018). A exposição ao MP influencia o surgimento de asma principalmente pelas respostas inflamatórias descontroladas, pela debilitação do Sistema Imunitário e pela danificação das vias aéreas o que torna o individuo suscetível às exacerbações da asma (Xu et al., 2020)(T. Zhang et al., 2016)(Porter et al., 2007).

A relação com MP é a formação de espécies reativas que podem alterar o genoma das células, desta forma, doenças como a Artrite Reumatoide (AR) podem ser o produto destas situações (Dos Santos Souza Magalhães et al., 2021). MP está relacionado com

AR, porque MP poderá induzir inflamações duradoras que têm um papel fundamental no desenvolvimento de AR (Sigaux et al., 2019).

Estudos recentes demonstram que existe uma relação entre a exposição ao MP e o surgimento de Lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou seja, a sua exposição ao MP resulta no aumento de número de casos desta doença (Bernatsky et al., 2011; Pan et al., 2022). Foi igualmente estabelecida uma relação causa/efeito no que diz respeito à esclerose múltipla. A exposição ao MP leva ao surgimento e o relapso da doença (Lotfi et al., 2022). Foi registrado, igualmente, um aumento de consultas hospitalares devido ao agravamento de psoríase (Lee et al., 2022).

5.2 Doenças a nível do Sistema Cardíaco

Tal como já foi referido, o Sistema Imunitário não é o único sistema afetado. O Sistema Cardíaco também é afetado pelo MP, mais especificamente, o coração. Este é um órgão extremamente importante e o MP afeta a variabilidade da frequência cardíaca, provocando a sua diminuição, (Niu et al., 2020) sendo responsável por problemas a curto prazo e longo prazo (Y. Yang et al., 2019).

A curto prazo registaram-se arritmias, isquémica cardíaca, *stress* oxidativo sistêmico e o aumento da pressão arterial (PETERS, 2005). A longo prazo, existe evidência que a exposição ao MP pode causar aterosclerose (Brook et al., 2010). Neste estudo em particular, foi relacionado o aumento de doenças cardiovasculares (DCV) com MP. Concluiu-se que altos níveis de MP provocam o aumento de origem de DCV e o aumento de mortalidade com os níveis crescentes de MP (Liang et al., 2020).

Em ambos, a curto e longo prazo, foi identificado inflamação sistêmica, paragens cardíacas, doenças vasculares, ataques isquémicos, falha do coração, doenças isquémicas do coração e mortalidade cardiovascular (Brook et al., 2010).

5.3 Doenças a nível do Sistema Respiratório

No Sistema Respiratório existe evidência dos efeitos adversos de MP que incluem a Hiperpermeabilidade, dano estrutural, funções comprometidas, eventual agravamento das doenças respiratórias e, além disso, os efeitos negativos de *stress* oxidativo e a resposta inflamatória (C. Guo et al., 2022).

Níveis altos de MP foram relacionados com aumento da hospitalização e aumento da mortalidade em pacientes que sofrem de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC). A exposição ao MP promove o agravamento da sintomatologia e da doença provocando idas ao hospital, a possibilidade do surgimento de cancro e até a eventual morte (Kyung et al., 2020).

A bronquite aguda é importante referir devido à existência de grande quantidade de casos, consequência de altas concentrações de MP (Ntourou et al., 2023). A pneumonia também poderá surgir uma vez que o Sistema Imunitário se encontra debilitado, o que o torna mais suscetível a infeções por agentes patogénicos (Huh et al., 2020). Perante o exposto, haverá uma ligação entre maior concentração de MP e maior possibilidade de contrair pneumonia (Tian et al., 2019).

Terminado, as Doenças Respiratórias, surge a fibrose pulmonar que o seu desenvolvimento/agravamento está relacionado com a exposição a MP (Winterbottom et al., 2018). Importa referir, que uma população submetida a altas concentrações de MP_{2.5} levará a uma prevalência de infeções respiratórias agudas (IRA), no trato respiratório superior como no trato respiratório inferior (Horne et al., 2018)(K.-N. Kim et al., 2020).

5.4 Outras Doenças

O MP não só promove o surgimento de doenças nos sistemas abordados anteriormente, como também tem impacto na nossa pele. Por outras palavras, o MP provoca a produção de espécie reativas de oxigénio e respostas inflamatórias descontroladas, promove o disfuncionamento da barreira da pele o que leva à irritação da mesma ao contacto, promovendo a vermelhidão, prurido, secura e sensação de queimadura (Dijkhoff et al., 2020).

O MP também leva à proliferação de Doenças Dermatológicas, por exemplo, o acne. Sabe-se que um dos maiores fatores de agravamento da doença é o processo de inflamação que agravam os sintomas e o surgimento de mais acne (Noh et al., 2022).

Dermatite atópica é outro problema, em que dias secos conjugados com o contacto com MP na pele promove o agravamento desta doença (Y.-M. Kim et al., 2018). Surtos de dermatite atópica também foram detetados em crianças o que aumenta o grau de preocupação (I. Oh et al., 2018). Por fim, existe também a relação do surgimento de cancro da pele como resultado do contacto com o MP devido a ROS (K. E. Kim et al., 2016).

A origem de outras doenças foi apontada tendo como causa o MP, como por exemplo, o manganismo. Esta doença é provocada pela intoxicação por manganês, um metal que pode estar presente no MP em tamanhos suficientemente pequenos para poderem ser inalados (Andruska et al., 2015). Por fim também foi relacionado com a anafilaxia (T. Zhang et al., 2016), dislipidemia (S. Zhang et al., 2023) e urticaria (Y. Wang et al., 2021).

6. Impacto no Planeta

Revela-se imprescindível referir o impacto do MP na atmosfera, uma vez que este se reflete, diretamente e indiretamente na saúde. Devido à grande variedade de MP que existe na atmosfera, esta poderá ter diferentes impactos no planeta. Verifica-se que a importância deste impacto tem vindo a aumentar, devido ao seu crescimento exponencial e aos problemas que daí têm resultado. Assim, surgem como fatores desencadeadores desta problemática, a decrescente qualidade do ar assim como as alterações climáticas (Fuzzi et al., 2015).

A título de exemplo, a libertação de amoníaco para a atmosfera promove a sua transformação em SO_4 ou NH_4NO_3 , o que provocará um efeito de estufa na atmosfera, promovendo assim o aquecimento global (Schauberger et al., 2018). Como se pode ver na imagem seguinte a influencia do efeito estufa na radiação transmitida pelo sol.



Figura 4. Radiação solar e o efeito normal e efeito estufa (adaptado de Campos, 2023)

Uma vez que o MP possui a capacidade de refletir a radiação solar, promovendo, deste modo, um efeito de arrefecimento sobre o planeta, o MP terá, igualmente, um impacto negativo, ainda que indiretamente, no aquecimento global do planeta (S.-L. Chen et al., 2021).

Por outro lado, a continuação de libertação de MP para a atmosfera resulta, igualmente, noutra problema. A formação de nuvens derivadas de aerossóis, maioritariamente composto por MP antropogénico, o que provoca uma maior concentração na nuvem aumentando a sua capacidade de refletividade (Penner et al., 2011).

A formação de nuvens é derivada de vapor de água que condensa na atmosfera. Assim, uma maior aglomeração de vapor de água forma uma nuvem, em que as gotículas de água se juntam formando gotas de água suficientemente grandes para cair na terra. O impacto negativo do MP nas nuvens explica-se porque a presença do mesmo afasta as gotículas de água não as deixando formar uma gota, formando assim nuvens de tamanhos exorbitantes, como se pode evidenciar na figura 5 (Kathryn et al., 2023).

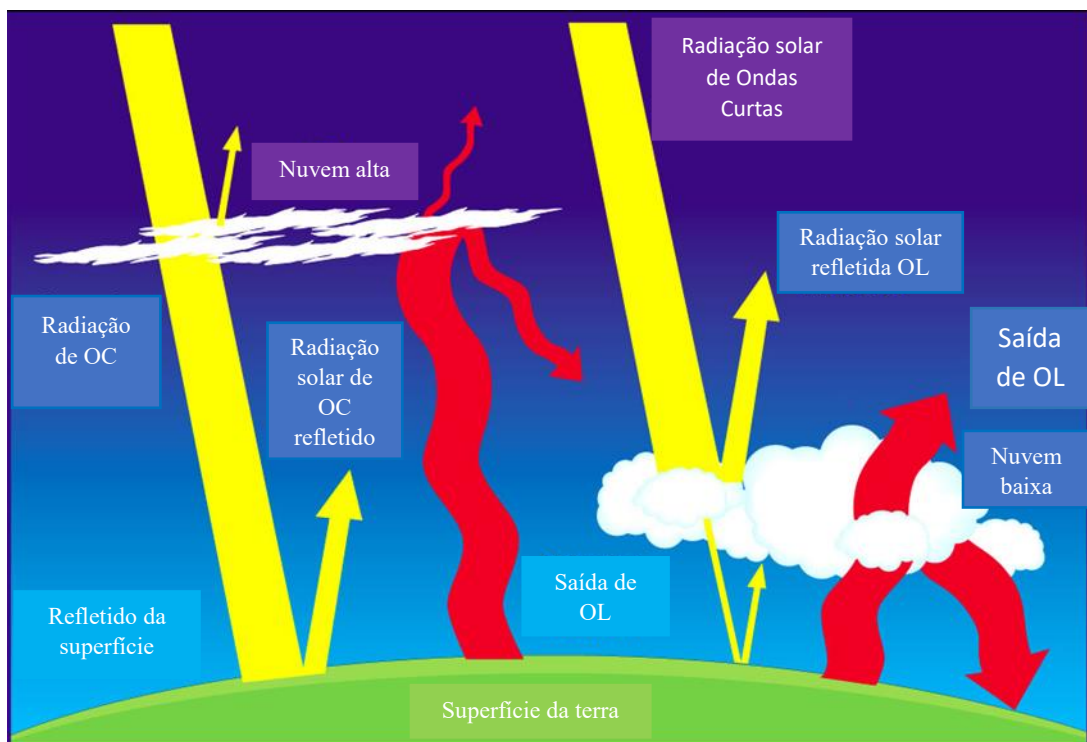


Figura 5. Impacto das nuvens nas radiações (adaptado de Kathryn et al., 2023)

O MP pode igualmente ser responsável pela acidez nas nuvens, tendo como consequência as chuvas ácidas (Tilgner et al., 2021). O SO_2 e o NO_x são os grandes responsáveis pela ocorrência das chuvas ácidas. Estas, na atmosfera, sofrem alterações e transformam-se em compostos denominados de ácido nítrico e ácido sulfúrico que são os responsáveis pelo aumento da acidez da chuva (Bandyopadhyay et al., 2017; Y. Guo et al., 2022). Na figura 5 podemos observar a libertação de MP secundário para a atmosfera que pode influenciar a formação de nuvens e a sua constituição e porventura alterar o pH das chuvas.

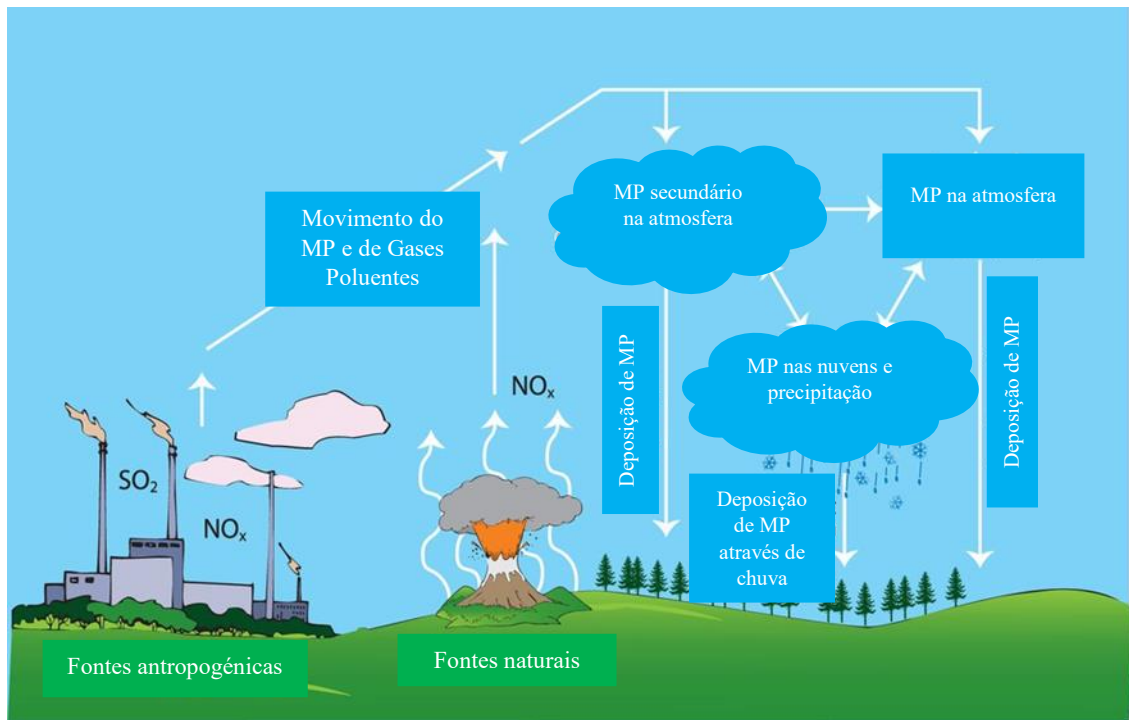


Figura 6. Ciclo de libertação de poluentes para a atmosfera (adaptado de Neta, 2022)

As partículas do MP podem também depositar-se em superfícies, tais como, edifícios, culturas e cursos de água, causando danos e reduzindo a visibilidade. Posteriormente, os danos e os desgastes causados nos edifícios podem originar mais partículas de pequenos tamanhos o que contribuirá para o crescente aumento da quantidade de MP. Uma das partículas que importa abordar é a sílica cristalina, devido ao seu efeito cancerígeno (Sato et al., 2018). Este é um dos minerais mais abundantes na terra e é composto por solo, areia e rochas, os quais são utilizados nas obras estando, deste modo, presente no mundo da construção. Consequentemente, a sua erosão e abrasão causa a produção de MP de sílica que pode induzir cancro nos pulmões (Steenland et al., 2001).

7. Prevenção

A prevenção da exposição ao MP ainda é um tema difícil de abordar devido à complexa composição de matérias que existem no ar e aos poucos estudos e pesquisas sobre o seu impacto na saúde. Como existe esta falta de compreensão/conhecimento sobre todos os aspetos do MP, a sua diversidade na composição e saber exatamente quais as doenças causadas por aquela composição, torna-se extremamente difícil formular uma prevenção exata e eficaz contra a exposição a exata composição de MP. (Zaheer et al., 2018).

Perante o exposto, e dada a importância e impacto na saúde, poder-se-ia minimizar os efeitos nefastos das emissões de MP para a atmosfera, debruçando-nos não só sobre as consequências, mas também sobre as causas e nas formas como reduzi-las (F. Li et al., 2022).

Estas medidas de prevenção são por um lado mais gerais e podem ser boas propostas de estudo para a redução de MP na atmosfera. A título de exemplo, diversos estudos demonstraram que a demolição de edifícios em zonas urbanas assim como a realização de obras são ações geradoras de grandes quantidades de MP (Brown et al., 2015). As populações ao redor de locais de demolição são submetidas a grandes quantidades de exposição a MP, por exemplo, partículas derivadas do cimento (Beketie et al., 2022). Assim como, durante o período de realização de obras, a concentração de MP registou tendência a aumentar e se verificou o aumento de substâncias como Cr, Pb e Ni (Dorevitch et al., 2006), uma maneira de prevenir esta toxicidade para os moradores, seria um maior investimento num maior controlo ao redor de locais de demolição e de construção dos edifícios e estruturas que possam pôr em risco os moradores nos arredores.

A industrialização que se revelou fundamental para o progresso e para a satisfação das necessidades do Ser Humano é responsável pela quantidade exorbitante de MP libertado para a atmosfera. É necessário um maior investimento e uma maior consciencialização da necessidade de prevenir e reduzir as emissões de MP quer seja MP primário ou secundário (Guttikunda et al., 2019).

As centrais elétricas de combustíveis fósseis e as centrais nucleares são também grandes produtoras de MP (Lu et al., 2010; van der Zwaan, 2013). Uma maneira de prevenção de libertação de MP para atmosfera é o uso de fontes de energia renováveis, tais como, a hídrica, a solar e a eólica que são não produtores de MP, diminuindo a sua

concentração na atmosfera resultando num impacto muito favorável para a saúde (Rodriguez-Alvarez, 2021).

Outro grande emissor de MP são os carros e os escapes dos carros, os transportes, atualmente, fundamentais para a vida diária do ser humano. A maioria das famílias nos países desenvolvidos possuem um ou mais carros que contribuem exponencialmente para a libertação de MP quer seja para a libertação de MP_{2.5} ou MP₁₀ (Karagulian et al., 2015). As prevenções mais importantes, na atualidade, seriam a diminuição de automóveis em circulação e em locais urbanos, melhoramento de filtração dos escapes dos automóveis que não só produzem NO_x como libertam MP (Serrano et al., 2019), e a substituição de automóveis a combustíveis fósseis por automóveis para elétricos. Não esquecer que também existem veículos de grande porte que foram estudados e onde-se identifico a libertação de ROS através do escape (Verma et al., 2010).

Carros elétricos são uma solução para a de diminuição de emissões de MP e NO_x, mas temos de ter em conta que os carros elétricos também são emissores de MP (Ji et al., 2012). Não só os tubos de escape que contribuem para a emissão de MP. Uma parte da emissão de MP é derivada do desgaste dos pneus, do desgaste dos travões e do desgaste das estradas (Timmers et al., 2016). Havendo estudos que indicam que a diferença de poluição (libertação de MP) provocada pelos dois tipos de carros, elétrico e a combustível fóssil, é de apenas 10%. Esta realidade é devido aos filtros de MP colocados nos tubos de escape em carros a combustíveis fósseis (Timmers et al., 2018).

Em relação a poeiras de fontes naturais, é difícil controlar uma vez que são produzidos naturalmente e, normalmente, transportadas para sítios urbanos através de vento e outros fatores naturais. Assim, o seu controlo demonstra ser muito difícil (Karagulian et al., 2015).

Por fim em casos específicos, o efeito MP nos pulmões tendo o efeito imunossupressor que tem, aumenta a vulnerabilidade a infeções de agentes oportunistas. Desta forma, uma forma terapêutica seria o aumento e melhoramento de células pulmonares, NK e Macrófagos pulmonares e Neutrófilos, para o fortalecimento e a prevenção da debilitação do Sistema Imunitário (H. Zhao et al., 2014).

8. Conclusão

O tema desenvolvido neste trabalho, MP, é um tema extremamente complexo, devido, por um lado, aos nefastos efeitos por ele provocados no meio ambiente e, conseqüentemente, nos seres vivos em geral, e por outro lado, ao desinteresse da maior parte da população, interesses económicos, entre outros, que impedem que algo seja feito no sentido a minorar os prejuízos por ele causados.

O impacto do MP na saúde humana e no ambiente, revelou uma complexa interconexão. Os efeitos negativos da exposição ao MP variam consoante o tamanho das partículas. No entanto, ainda não está totalmente comprovado a relação tipo de doença-*versus*-dimensões das partículas. Mas uma certeza existe: a exposição ao MP apresenta diversos, para não dizer demasiados, riscos para a saúde pública.

O Sistema Imunitário é um sistema muito complexo e muito perfeito, sendo um dos pilares da nossa existência. É composto por diversas células que desempenham um papel fundamental no nosso corpo contra invasores patogénicos. O estudo e, acima de tudo, a compreensão deste sistema são cruciais para a compreensão das defesas do nosso organismo e proteção contra o MP, entre outros.

Ao longo desta monografia, foram apresentadas de forma resumida as células de resposta imunitária inata e adquirida. Esta apresentação é imprescindível para a compreensão da importância do papel das células na defesa do nosso Sistema Imunitário contra o impacto do MP.

Revelou-se que nem sempre o Sistema Imunitário é totalmente eficaz na defesa contra este invasor o que porventura, pode originar diversos problemas de saúde. Por exemplo, a exposição ao MP pode afetar as próprias células do Sistema Imunitário podendo torná-las defeituosas. Uma vez debilitado, e as defesas imunitárias comprometidas, o indivíduo fica muito mais suscetível a futuras infeções e doenças.

De acordo com os estudos publicados, pode-se afirmar que a exposição prolongada ao MP provoca exponencialmente séries de respostas imunitárias que, em excesso, podem representar graves problemas na saúde do indivíduo, provocando o surgimento ou o agravamento de doenças desde há muito conhecidas, tais como: Doenças Cardiovasculares, Doenças Imunológicas e Doenças Respiratórias.

Num mundo em que a qualidade do ar é extremamente importante, e que continua a ser ameaçada pelo aumento de MP, é fundamental a pesquisa de mais medidas de controlo da libertação de MP e de novas tecnologias e energias não emissoras de MP, não só para a salvaguarda da saúde, mas também para a saúde do nosso planeta.

Concluo assim esta monografia, apelando aos leitores para uma maior consciencialização. Este problema deve ser reconhecido não só por profissionais de saúde como pela população em geral. É importante compreender este problema crescente da atualidade e a relação entre o MP e o Sistema Imunitário. Por fim, este problema não é só um fator superficial, mas um campo de estudo extremamente complexo que deve ser abordado com rigor para a preservação da saúde humana, da saúde ambiental e ainda mais importante para a preservação de futuras gerações.

O equilíbrio entre o homem e a natureza é fundamental para o bem-estar de todos!

9. Bibliografia

- Adams, K., Greenbaum, D. S., Shaikh, R., van Erp, A. M., & Russell, A. G. (2015). Particulate matter components, sources, and health: Systematic approaches to testing effects. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 65(5), 544–558. <https://doi.org/10.1080/10962247.2014.1001884>
- Albinet, A., Lanzafame, G. M., Srivastava, D., Bonnaire, N., Nalin, F., & Wise, S. A. (2019). Analysis and determination of secondary organic aerosol (SOA) tracers (markers) in particulate matter standard reference material (SRM 1649b, urban dust). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(23), 5975–5983. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02015-6>
- ALEXIS, N., LAY, J., ZEMAN, K., BENNETT, W., PEDEN, D., SOUKUP, J., DEVLIN, R., & BECKER, S. (2006). Biological material on inhaled coarse fraction particulate matter activates airway phagocytes in vivo in healthy volunteers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(6), 1396–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.030>
- Amaral, S., de Carvalho, J., Costa, M., & Pinheiro, C. (2015). An Overview of Particulate Matter Measurement Instruments. *Atmosphere*, 6(9), 1327–1345. <https://doi.org/10.3390/atmos6091327>
- Andersen, M. H., Schrama, D., thor Straten, P., & Becker, J. C. (2006). Cytotoxic T Cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(1), 32–41. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700001>
- Andruska, K. M., & Racette, B. A. (2015). Neuromythology of Manganism. *Current Epidemiology Reports*, 2(2), 143–148. <https://doi.org/10.1007/s40471-015-0040-x>
- Arias-Pérez, R. D., Taborda, N. A., Gómez, D. M., Narvaez, J. F., Porras, J., & Hernandez, J. C. (2020). Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(34), 42390–42404. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10574-w>
- Avino, P., Capannesi, G., & Rosada, A. (2008). Heavy metal determination in atmospheric particulate matter by Instrumental Neutron Activation Analysis. *Microchemical Journal*, 88(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2007.11.005>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
- Balan, S., Saxena, M., & Bhardwaj, N. (2019). *Dendritic cell subsets and locations* (pp. 1–68). <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.07.004>
- Bandyopadhyay, B., Kumar, P., & Biswas, P. (2017). Ammonia Catalyzed Formation of Sulfuric Acid in Troposphere: The Curious Case of a Base Promoting Acid Rain.

- The Journal of Physical Chemistry A*, 121(16), 3101–3108.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b01172>
- Beissert, S., Schwarz, A., & Schwarz, T. (2006). Regulatory T Cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(1), 15–24. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700004>
- Beketie, K. T., Angessa, A. T., Zeleke, T. T., & Ayal, D. Y. (2022). Impact of cement factory emission on air quality and human health around Mugher and the surrounding villages, Central Ethiopia. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 15(2), 347–361. <https://doi.org/10.1007/s11869-021-01109-4>
- Belis, C. A., Karagulian, F., Larsen, B. R., & Hopke, P. K. (2013). Critical review and meta-analysis of ambient particulate matter source apportionment using receptor models in Europe. *Atmospheric Environment*, 69, 94–108.
<https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.11.009>
- Bernatsky, S., Fournier, M., Pineau, C. A., Clarke, A. E., Vinet, E., & Smargiassi, A. (2011). Associations between Ambient Fine Particulate Levels and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Environmental Health Perspectives*, 119(1), 45–49. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002123>
- Bhargava, A., Tamrakar, S., Aglawe, A., Lad, H., Srivastava, R. K., Mishra, D. K., Tiwari, R., Chaudhury, K., Goryacheva, I. Y., & Mishra, P. K. (2018). Ultrafine particulate matter impairs mitochondrial redox homeostasis and activates phosphatidylinositol 3-kinase mediated DNA damage responses in lymphocytes. *Environmental Pollution*, 234, 406–419.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.093>
- Blanchard, C., & Rothenberg, M. E. (2009). *Chapter 3 Biology of the Eosinophil* (pp. 81–121). [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01003-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01003-1)
- Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
- Brook, R. D., Rajagopalan, S., Pope, C. A., Brook, J. R., Bhatnagar, A., Diez-Roux, A. V., Holguin, F., Hong, Y., Luepker, R. V., Mittleman, M. A., Peters, A., Siscovick, D., Smith, S. C., Whitsel, L., & Kaufman, J. D. (2010). Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 121(21), 2331–2378.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181dbee1>
- Brown, A., Barrett, J. E. S., Robinson, H., & Potgieter-Vermaak, S. (2015). Risk assessment of exposure to particulate output of a demolition site. *Environmental Geochemistry and Health*, 37(4), 675–687. <https://doi.org/10.1007/s10653-015-9747-3>
- Campos, M. (2023). *Efeito Estufa*.

- Carvalho, A. R., Gama, C., & Monteiro, A. (2021). Investigating the contribution of sea salt to PM₁₀ concentration values on the coast of Portugal. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 14(10), 1697–1708. <https://doi.org/10.1007/s11869-021-01049-z>
- Castañeda, A. R., Bein, K. J., Smiley-Jewell, S., & Pinkerton, K. E. (2017). Fine particulate matter (PM_{2.5}) enhances allergic sensitization in BALB/ *c* mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 80(4), 197–207. <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1222920>
- Castañeda, A. R., Pinkerton, K. E., Bein, K. J., Magaña-Méndez, A., Yang, H. T., Ashwood, P., & Vogel, C. F. A. (2018). Ambient particulate matter activates the aryl hydrocarbon receptor in dendritic cells and enhances Th17 polarization. *Toxicology Letters*, 292, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.04.020>
- Chen, L. C., & Lippmann, M. (2009). Effects of Metals within Ambient Air Particulate Matter (PM) on Human Health. *Inhalation Toxicology*, 21(1), 1–31. <https://doi.org/10.1080/08958370802105405>
- Chen, S.-L., Chang, S.-W., Chen, Y.-J., & Chen, H.-L. (2021). Possible warming effect of fine particulate matter in the atmosphere. *Communications Earth & Environment*, 2(1), 208. <https://doi.org/10.1038/s43247-021-00278-5>
- Cheng, J., Ho, H. C., Webster, C., Su, H., Pan, H., Zheng, H., & Xu, Z. (2021). Lower-than-standard particulate matter air pollution reduced life expectancy in Hong Kong: A time-series analysis of 8.5 million years of life lost. *Chemosphere*, 272, 129926. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129926>
- Chimonas, M.-A. R., & D. Gessner, B. (2007). Airborne particulate matter from primarily geologic, non-industrial sources at levels below National Ambient Air Quality Standards is associated with outpatient visits for asthma and quick-relief medication prescriptions among children less than 20 years old enrolled in Medicaid in Anchorage, Alaska. *Environmental Research*, 103(3), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.08.013>
- Chiu, S., & Bharat, A. (2016). Role of monocytes and macrophages in regulating immune response following lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 21(3), 239–245. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000313>
- Defendi, F., Thielens, N. M., Clavarino, G., Cesbron, J.-Y., & Dumestre-Pérard, C. (2020). The Immunopathology of Complement Proteins and Innate Immunity in Autoimmune Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 58(2), 229–251. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08774-5>
- Dijkhoff, I. M., Drasler, B., Karakocak, B. B., Petri-Fink, A., Valacchi, G., Eeman, M., & Rothen-Rutishauser, B. (2020). Impact of airborne particulate matter on skin: a systematic review from epidemiology to in vitro studies. *Particle and Fibre Toxicology*, 17(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00366-y>

- Dorevitch, S., Demirtas, H., Perksy, V. W., Erdal, S., Conroy, L., Schoonover, T., & Scheff, P. A. (2006). Demolition of High-Rise Public Housing Increases Particulate Matter Air Pollution in Communities of High-Risk Asthmatics. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 56(7), 1022–1032. <https://doi.org/10.1080/10473289.2006.10464504>
- Dos Santos Souza Magalhães, D., Rosa Espírito Santo de Freitas, L., Dos Santos Peres Santos Souza, M. A., Fernandes, V., Shimoya-Bittencourt, W., & Almeida Leite da Silva, C. (2021). Artrite Reumatoide e a Poluição do Ar. *UNICIÊNCIAS*, 24(2), 195–200. <https://doi.org/10.17921/1415-5141.2020v24n2p195-200>
- Elias, P. M. (2007). The skin barrier as an innate immune element. *Seminars in Immunopathology*, 29(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0060-9>
- Faustini, A., Renzi, M., Kirchmayer, U., Balducci, M., Davoli, M., & Forastiere, F. (2018). Short-term exposure to air pollution might exacerbate autoimmune diseases. *Environmental Epidemiology*, 2(3), e025. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000025>
- Feng, Y.-M., Thijs, L., Zhang, Z.-Y., Bijmens, E. M., Yang, W.-Y., Wei, F.-F., Janssen, B. G., Nawrot, T. S., & Staessen, J. A. (2021). Glomerular function in relation to fine airborne particulate matter in a representative population sample. *Scientific Reports*, 11(1), 14646. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94136-1>
- Ferreira, L. (2020). *A qualidade do ar como um determinante ambiental da saúde dos indivíduos e das populações: um estudo sobre a aplicação do ensino baseado em casos*.
- Fortoul, T. I., Rodriguez-Lara, V., Gonzalez-Villalva, A., Rojas-Lemus, M., Colin-Barenque, L., Bizarro-Neves, P., García-Peláez, I., Ustarroz-Cano, M., López-Zepeda, S., Cervantes-Yépez, S., López-Valdez, N., Meléndez-García, N., Espinosa-Zurutuza, M., Cano-Gutierrez, G., & Cano-Rodríguez, M. C. (2015). Health Effects of Metals in Particulate Matter. In *Current Air Quality Issues*. InTech. <https://doi.org/10.5772/59749>
- Fu, B., Tian, Z., & Wei, H. (2014). Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, 141(4), 483–489. <https://doi.org/10.1111/imm.12224>
- Fuzzi, S., Baltensperger, U., Carslaw, K., Decesari, S., Denier van der Gon, H., Facchini, M. C., Fowler, D., Koren, I., Langford, B., Lohmann, U., Nemitz, E., Pandis, S., Riipinen, I., Rudich, Y., Schaap, M., Slowik, J. G., Spracklen, D. V., Vignati, E., Wild, M., ... Gilardoni, S. (2015). Particulate matter, air quality and climate: lessons learned and future needs. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 15(14), 8217–8299. <https://doi.org/10.5194/acp-15-8217-2015>
- Galli, S. J., Gaudenzio, N., & Tsai, M. (2020). Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns. *Annual Review of Immunology*, 38(1), 49–77. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-071719-094903>

- Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., & Catalano, A. (2020). Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 679. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030679>
- Ghosh, G. C., Khan, Md. J. H., Chakraborty, T. K., Zaman, S., Kabir, A. H. M. E., & Tanaka, H. (2020). Human health risk assessment of elevated and variable iron and manganese intake with arsenic-safe groundwater in Jashore, Bangladesh. *Scientific Reports*, 10(1), 5206. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62187-5>
- Glencross, D. A., Ho, T.-R., Camiña, N., Hawrylowicz, C. M., & Pfeffer, P. E. (2020). Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radical Biology and Medicine*, 151, 56–68. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.179>
- Gordon, S. (2007). The macrophage: Past, present and future. *European Journal of Immunology*, 37(S1), S9–S17. <https://doi.org/10.1002/eji.200737638>
- Guo, C., Lv, S., Liu, Y., & Li, Y. (2022). Biomarkers for the adverse effects on respiratory system health associated with atmospheric particulate matter exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 421, 126760. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126760>
- Guo, Y., Zhu, L., Wang, X., Qiu, X., Qian, W., & Wang, L. (2022). Assessing environmental impact of NOX and SO2 emissions in textiles production with chemical footprint. *Science of The Total Environment*, 831, 154961. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154961>
- Guttikunda, S. K., Pant, P., Nishadh, K. A., & Jawahar, P. (2019). Particulate Matter Source Contributions for Raipur-Durg-Bhilai Region of Chhattisgarh, India. *Aerosol and Air Quality Research*, 19(3), 528–540. <https://doi.org/10.4209/aaqr.2018.06.0237>
- Han, X., Lu, X., Qinggeletu, & Wu, Y. (2017). Health Risks and Contamination Levels of Heavy Metals in Dusts from Parks and Squares of an Industrial City in Semi-Arid Area of China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(8), 886. <https://doi.org/10.3390/ijerph14080886>
- Harding, J. N., Gross, M., Patel, V., Potter, S., & Cormier, S. A. (2021). Association between particulate matter containing EPFRs and neutrophilic asthma through AhR and Th17. *Respiratory Research*, 22(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01867-w>
- Harrison, R. M. (2020). Airborne particulate matter. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 378(2183), 20190319. <https://doi.org/10.1098/rsta.2019.0319>
- Harrison, R. M., & Yin, J. (2000). Particulate matter in the atmosphere: which particle properties are important for its effects on health? *Science of The Total Environment*, 249(1–3), 85–101. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00513-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00513-6)

- Heath, W. R., Kato, Y., Steiner, T. M., & Caminschi, I. (2019). Antigen presentation by dendritic cells for B cell activation. *Current Opinion in Immunology*, 58, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.04.003>
- Hoffman, W., Lakkis, F. G., & Chalasani, G. (2016). B Cells, Antibodies, and More. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1), 137–154. <https://doi.org/10.2215/CJN.09430915>
- HOGAN, S. P., ROSENBERG, H. F., MOQBEL, R., PHIPPS, S., FOSTER, P. S., LACY, P., KAY, A. B., & ROTHENBERG, M. E. (2008). Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(5), 709–750. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x>
- Horne, B. D., Joy, E. A., Hofmann, M. G., Gesteland, P. H., Cannon, J. B., Lefler, J. S., Blagev, D. P., Korgenski, E. K., Torosyan, N., Hansen, G. I., Kartchner, D., & Pope, C. A. (2018). Short-Term Elevation of Fine Particulate Matter Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(6), 759–766. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1883OC>
- Hu, G., & Christman, J. W. (2019). Editorial: Alveolar Macrophages in Lung Inflammation and Resolution. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02275>
- Hu, J., Wu, L., Zheng, B., Zhang, Q., He, K., Chang, Q., Li, X., Yang, F., Ying, Q., & Zhang, H. (2015). Source contributions and regional transport of primary particulate matter in China. *Environmental Pollution*, 207, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.08.037>
- Huang, K.-L., Liu, S.-Y., Chou, C. C. K., Lee, Y.-H., & Cheng, T.-J. (2017). The effect of size-segregated ambient particulate matter on Th1/Th2-like immune responses in mice. *PLOS ONE*, 12(2), e0173158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173158>
- Huh, K., Hong, J., & Jung, J. (2020). Association of meteorological factors and atmospheric particulate matter with the incidence of pneumonia: an ecological study. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), 1676–1683. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.006>
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16(4), 343–353. <https://doi.org/10.1038/ni.3123>

- Ji, S., Cherry, C. R., J. Bechle, M., Wu, Y., & Marshall, J. D. (2012). Electric Vehicles in China: Emissions and Health Impacts. *Environmental Science & Technology*, 46(4), 2018–2024. <https://doi.org/10.1021/es202347q>
- Jin, Y., Zhu, M., Guo, Y., Foreman, D., Feng, F., Duan, G., Wu, W., & Zhang, W. (2019). Fine particulate matter (PM_{2.5}) enhances FcεRI-mediated signaling and mast cell function. *Cellular Signalling*, 57, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.01.010>
- Jomova, K., Jenisova, Z., Feszterova, M., Baros, S., Liska, J., Hudecova, D., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2011). Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *Journal of Applied Toxicology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/jat.1649>
- Karagulian, F., Belis, C. A., Dora, C. F. C., Prüss-Ustün, A. M., Bonjour, S., Adair-Rohani, H., & Amann, M. (2015). Contributions to cities' ambient particulate matter (PM): A systematic review of local source contributions at global level. *Atmospheric Environment*, 120, 475–483. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.08.087>
- Kathryn A. Stofer, & J. Marshall Shepherd. (2023). *Particulates Effect on Rainfall*.
- Kelly, F. J., & Fussell, J. C. (2012). Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmospheric Environment*, 60, 504–526. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.06.039>
- Kim, K. E., Cho, D., & Park, H. J. (2016). Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sciences*, 152, 126–134. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.039>
- Kim, K.-H., Kabir, E., & Kabir, S. (2015). A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International*, 74, 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>
- Kim, K.-N., Kim, S., Lim, Y.-H., Song, I. G., & Hong, Y.-C. (2020). Effects of short-term fine particulate matter exposure on acute respiratory infection in children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 229, 113571. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113571>
- Kim, Y.-M., Kim, J., Jung, K., Eo, S., & Ahn, K. (2018). The effects of particulate matter on atopic dermatitis symptoms are influenced by weather type: Application of spatial synoptic classification (SSC). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(5), 823–829. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.05.006>
- Klimont, Z., Kupiainen, K., Heyes, C., Purohit, P., Cofala, J., Rafaj, P., Borken-Kleefeld, J., & Schöpp, W. (2017). Global anthropogenic emissions of particulate matter including black carbon. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 17(14), 8681–8723. <https://doi.org/10.5194/acp-17-8681-2017>
- Koenderman, L., Buurman, W., & Daha, M. R. (2014). The innate immune response. *Immunology Letters*, 162(2), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.010>

- Koolen, C. D., & Rothenberg, G. (2019). Air Pollution in Europe. *ChemSusChem*, 12(1), 164–172. <https://doi.org/10.1002/cssc.201802292>
- Kopel, J., & Brower, G. L. (2019). Impact of fossil fuel emissions and particulate matter on pulmonary health. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 32(4), 636–638. <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.1641367>
- Koyama, S., Ishii, K. J., Coban, C., & Akira, S. (2008). Innate immune response to viral infection. *Cytokine*, 43(3), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.009>
- Krystel-Whittemore, M., Dileepan, K. N., & Wood, J. G. (2016). Mast Cell: A Multi-Functional Master Cell. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00620>
- Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2011). Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *International Reviews of Immunology*, 30(1), 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>
- Kumar Rai, P. (2015). Multifaceted health impacts of Particulate Matter (PM) and its management: An overview. In *Environmental Skeptics and Critics* (Vol. 4, Issue 1). www.iaees.org
- Kurosaki, T., Kometani, K., & Ise, W. (2015). Memory B cells. *Nature Reviews Immunology*, 15(3), 149–159. <https://doi.org/10.1038/nri3802>
- Kyung, S. Y., & Jeong, S. H. (2020). Particulate-Matter Related Respiratory Diseases. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 83(2), 116. <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0025>
- Lacy, P. (2006). Mechanisms of Degranulation in Neutrophils. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2(3), 98. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-2-3-98>
- Landreman, A. P., Shafer, M. M., Hemming, J. C., Hannigan, M. P., & Schauer, J. J. (2008). A Macrophage-Based Method for the Assessment of the Reactive Oxygen Species (ROS) Activity of Atmospheric Particulate Matter (PM) and Application to Routine (Daily-24 h) Aerosol Monitoring Studies. *Aerosol Science and Technology*, 42(11), 946–957. <https://doi.org/10.1080/02786820802363819>
- Lee, E. H., Ryu, D., Hong, N.-S., Kim, J. Y., Park, K. D., Lee, W. J., Lee, S.-J., Kim, S.-H., Do, Y., & Jang, Y. H. (2022). Defining the Relationship between Daily Exposure to Particulate Matter and Hospital Visits by Psoriasis Patients. *Annals of Dermatology*, 34(1), 40. <https://doi.org/10.5021/ad.2022.34.1.40>
- Li, F., Chen, J., Chen, H., & Zhuo, Z. (2022). How to reduce PM_{2.5}? Perspective from a spatial autoregressive threshold panel model. *Ecological Indicators*, 143, 109353. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2022.109353>

- Li, Y., Shi, T., Li, X., Sun, H., Xia, X., Ji, X., Zhang, J., Liu, M., Lin, Y., Zhang, R., Zheng, Y., & Tang, J. (2022). Inhaled tire-wear microplastic particles induced pulmonary fibrotic injury via epithelial cytoskeleton rearrangement. *Environment International*, *164*, 107257. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107257>
- Liang, F., Liu, F., Huang, K., Yang, X., Li, J., Xiao, Q., Chen, J., Liu, X., Cao, J., Shen, C., Yu, L., Lu, F., Wu, X., Wu, X., Li, Y., Hu, D., Huang, J., Liu, Y., Lu, X., & Gu, D. (2020). Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Cardiovascular Disease in China. *Journal of the American College of Cardiology*, *75*(7), 707–717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.031>
- Liu, H.-Y., Dunea, D., Iordache, S., & Pohoata, A. (2018). A Review of Airborne Particulate Matter Effects on Young Children’s Respiratory Symptoms and Diseases. *Atmosphere*, *9*(4), 150. <https://doi.org/10.3390/atmos9040150>
- Liu, X., Ouyang, W., Shu, Y., Tian, Y., Feng, Y., Zhang, T., & Chen, W. (2019). Incorporating bioaccessibility into health risk assessment of heavy metals in particulate matter originated from different sources of atmospheric pollution. *Environmental Pollution*, *254*, 113113. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113113>
- Lotfi, F., Mansourian, M., Mirmoayyeb, O., Najdaghi, S., Shaygannejad, V., & Esmaeil, N. (2022). Association of Exposure to Particulate Matters and Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroimmunomodulation*, *29*(1), 21–27. <https://doi.org/10.1159/000516559>
- Lu, P., Wu, J., & Pan, W.-P. (2010). Particulate Matter Emissions from a Coal-Fired Power Plant. *2010 4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ICBBE.2010.5517175>
- Magnani, N. D., Marchini, T., Garcés, M., Mebert, A., Cáceres, L., Diaz, L., Desimone, M., & Evelson, P. A. (2016). Role of transition metals present in air particulate matter on lung oxygen metabolism. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *81*, 419–426. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.10.009>
- Maier, K. L., Alessandrini, F., Beck-Speier, I., Josef Hofer, T. P., Diabaté, S., Bitterle, E., Stöger, T., Jakob, T., Behrendt, H., Horsch, M., Beckers, J., Ziesenis, A., Hültner, L., Frankenberger, M., Krauss-Etschmann, S., & Schulz, H. (2008). Health Effects of Ambient Particulate Matter—Biological Mechanisms and Inflammatory Responses to In Vitro and In Vivo Particle Exposures. *Inhalation Toxicology*, *20*(3), 319–337. <https://doi.org/10.1080/08958370701866313>
- Mandal, A., & Viswanathan, C. (2015). Natural killer cells: In health and disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, *8*(2), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.11.006>
- Mangia, C., Cervino, M., & Gianicolo, E. (2015). Secondary Particulate Matter Originating from an Industrial Source and Its Impact on Population Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(7), 7667–7681. <https://doi.org/10.3390/ijerph120707667>

- Mantovani, A., & Garlanda, C. (2023). Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine*, 388(5), 439–452. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
- Martinez-Finley, E. J., Gavin, C. E., Aschner, M., & Gunter, T. E. (2013). Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.032>
- Maurer, D. L., Koziel, J. A., Harmon, J. D., Hoff, S. J., Rieck-Hinz, A. M., & Andersen, D. S. (2016). Summary of performance data for technologies to control gaseous, odor, and particulate emissions from livestock operations: Air management practices assessment tool (AMPAT). *Data in Brief*, 7, 1413–1429. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2016.03.070>
- Max Roser and Esteban Ortiz-Ospina and Hannah Ritchie. (2013). Life Expectancy. *Our World in Data*.
- Mayadas, T. N., Cullere, X., & Lowell, C. A. (2014). The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9(1), 181–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>
- Miller, J. F. A. P. (2020). The function of the thymus and its impact on modern medicine. *Science*, 369(6503). <https://doi.org/10.1126/science.aba2429>
- Mimura, T., Ichinose, T., Yamagami, S., Fujishima, H., Kamei, Y., Goto, M., Takada, S., & Matsubara, M. (2014). Airborne particulate matter (PM_{2.5}) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan. *Science of The Total Environment*, 487, 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.057>
- Miyata, R., & van Eeden, S. F. (2011). The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 257(2), 209–226. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.09.007>
- Mizoguchi, A., & Bhan, A. K. (2006). A Case for Regulatory B Cells. *The Journal of Immunology*, 176(2), 705–710. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.705>
- Moreira, C. (2014). Linfócitos. *Revista de Ciência Elementar*, 2(1). <https://doi.org/10.24927/rce2014.091>
- Morillas, H., Maguregui, M., García-Florentino, C., Marcaida, I., & Madariaga, J. M. (2016). Study of particulate matter from Primary/Secondary Marine Aerosol and anthropogenic sources collected by a self-made passive sampler for the evaluation of the dry deposition impact on built heritage. *Science of The Total Environment*, 550, 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.01.080>

- Mukherjee, A., & Agrawal, M. (2017). World air particulate matter: sources, distribution and health effects. *Environmental Chemistry Letters*, *15*(2), 283–309. <https://doi.org/10.1007/s10311-017-0611-9>
- Müller, L., Chehrazi, C. V., Henderson, M. W., Noah, T. L., & Jaspers, I. (2013). Diesel exhaust particles modify natural killer cell function and cytokine release. *Particle and Fibre Toxicology*, *10*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-16>
- Murray, P. J. (2017). Macrophage Polarization. *Annual Review of Physiology*, *79*(1), 541–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>
- Murray, P. J. (2018). Immune regulation by monocytes. *Seminars in Immunology*, *35*, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.005>
- Naidja, L., Ali-Khodja, H., & Khardi, S. (2018). Sources and levels of particulate matter in North African and Sub-Saharan cities: a literature review. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(13), 12303–12328. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1715-x>
- Naujokas, M. F., Anderson, B., Ahsan, H., Aposhian, H. V., Graziano, J. H., Thompson, C., & Suk, W. A. (2013). The Broad Scope of Health Effects from Chronic Arsenic Exposure: Update on a Worldwide Public Health Problem. *Environmental Health Perspectives*, *121*(3), 295–302. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205875>
- Nauseef, W. M., & Borregaard, N. (2014). Neutrophils at work. *Nature Immunology*, *15*(7), 602–611. <https://doi.org/10.1038/ni.2921>
- Neta, M. (2022). *Aspetos ambientais das reações ácido-base*.
- Netea, M. G., Schlitzer, A., Placek, K., Joosten, L. A. B., & Schultze, J. L. (2019). Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host & Microbe*, *25*(1), 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, *60*(3), 275–301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Niu, Z., Liu, F., Li, B., Li, N., Yu, H., Wang, Y., Tang, H., Chen, X., Lu, Y., Cheng, Z., Liu, S., Chen, G., Zhang, Y., & Xiang, H. (2020). Acute effect of ambient fine particulate matter on heart rate variability: an updated systematic review and meta-analysis of panel studies. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *25*(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00912-2>
- Nochi, T., & Kiyono, H. (2006). Innate Immunity in the Mucosal Immune System. *Current Pharmaceutical Design*, *12*(32), 4203–4213. <https://doi.org/10.2174/138161206778743457>
- Noh, H. H., Shin, S. H., Roh, Y. J., Moon, N. J., Seo, S. J., & Park, K. Y. (2022). Particulate matter increases Cutibacterium acnes-induced inflammation in human epidermal keratinocytes via the TLR4/NF-κB pathway. *PLOS ONE*, *17*(8), e0268595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268595>

- Ntourou, K., Moustiris, K., Spyropoulos, G., Fameli, K.-M., & Manousakis, N. (2023). Adverse Health Effects (Bronchitis Cases) Due to Particulate Matter Exposure: A Twenty-Year Scenario Analysis for the Greater Athens Area (Greece) Using the AirQ+ Model. *Atmosphere*, *14*(2), 389. <https://doi.org/10.3390/atmos14020389>
- Oh, I., Lee, J., Ahn, K., Kim, J., Kim, Y.-M., Sun Sim, C., & Kim, Y. (2018). Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea. *Environmental Research*, *160*, 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.030>
- Oh, J.-W. (2018). Allergy and Pollen. In *Pollen Allergy in a Changing World* (pp. 1–8). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5499-0_1
- Orru, K., Nordin, S., Harzia, H., & Orru, H. (2018). The role of perceived air pollution and health risk perception in health symptoms and disease: a population-based study combined with modelled levels of PM10. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *91*(5), 581–589. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1303-x>
- Pan, Y., Fang, Y., Chen, Y., Chen, C., Zhang, R.-D., Fang, X., Zhao, Y., Jiang, L.-Q., Ni, J., Wang, P., & Pan, H.-F. (2022). Associations between particulate matter air pollutants and hospitalization risk for systemic lupus erythematosus: a time-series study from Xi'an, China. *Environmental Geochemistry and Health*. <https://doi.org/10.1007/s10653-022-01409-3>
- Park, E.-J., Yoon, C., Han, J.-S., Lee, G.-H., Kim, D.-W., Park, E.-J., Lim, H.-J., Kang, M.-S., Han, H.-Y., Seol, H.-J., & Kim, K. P. (2021). Effect of PM10 on pulmonary immune response and fetus development. *Toxicology Letters*, *339*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.11.024>
- Pearce, E. J., & Everts, B. (2015). Dendritic cell metabolism. *Nature Reviews Immunology*, *15*(1), 18–29. <https://doi.org/10.1038/nri3771>
- Penner, J. E., Xu, L., & Wang, M. (2011). Satellite methods underestimate indirect climate forcing by aerosols. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(33), 13404–13408. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018526108>
- PETERS, A. (2005). Particulate matter and heart disease: Evidence from epidemiological studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *207*(2), 477–482. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.04.030>
- Phairuang, W., Tekasakul, P., Hata, M., Tekasakul, S., Chomanee, J., Otani, Y., & Furuuchi, M. (2019). Estimation of air pollution from ribbed smoked sheet rubber in Thailand exports to Japan as a pre-product of tires. *Atmospheric Pollution Research*, *10*(2), 642–650. <https://doi.org/10.1016/j.apr.2018.11.010>

- Pioselli, B., Salomone, F., Mazzola, G., Amidani, D., Sgarbi, E., Amadei, F., Murgia, X., Catinella, S., Villetti, G., De Luca, D., Carnielli, V., & Civelli, M. (2022). Pulmonary Surfactant: A Unique Biomaterial with Life-saving Therapeutic Applications. *Current Medicinal Chemistry*, 29(3), 526–590. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210825110421>
- Porter, M., Karp, M., Killedar, S., Bauer, S. M., Guo, J., Williams, D., Breyse, P., Georas, S. N., & Williams, M. A. (2007). Diesel-Enriched Particulate Matter Functionally Activates Human Dendritic Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 37(6), 706–719. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0199OC>
- Prasad, S., Yadav, K. K., Kumar, S., Gupta, N., Cabral-Pinto, M. M. S., Rezanian, S., Radwan, N., & Alam, J. (2021). Chromium contamination and effect on environmental health and its remediation: A sustainable approaches. *Journal of Environmental Management*, 285, 112174. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112174>
- Pukanha, K., Yimthiang, S., & Kwanhian, W. (2020). The Immunotoxicity of Chronic Exposure to High Levels of Lead: An Ex Vivo Investigation. *Toxics*, 8(3), 56. <https://doi.org/10.3390/toxics8030056>
- Qi, J., Ruan, Z., Qian, Z. (Min), Yin, P., Yang, Y., Acharya, B. K., Wang, L., & Lin, H. (2020). Potential gains in life expectancy by attaining daily ambient fine particulate matter pollution standards in mainland China: A modeling study based on nationwide data. *PLOS Medicine*, 17(1), e1003027. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003027>
- Ramanathan, M., London, N. R., Tharakan, A., Surya, N., Sussan, T. E., Rao, X., Lin, S. Y., Toskala, E., Rajagopalan, S., & Biswal, S. (2017). Airborne Particulate Matter Induces Nonallergic Eosinophilic Sinonasal Inflammation in Mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 57(1), 59–65. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0351OC>
- Ramli, N. A., Md Yusof, N. F. F., Shith, S., & Suroto, A. (2020). Chemical and Biological Compositions Associated with Ambient Respirable Particulate Matter: a Review. *Water, Air, & Soil Pollution*, 231(3), 120. <https://doi.org/10.1007/s11270-020-04490-5>
- Rodriguez-Alvarez, A. (2021). Air pollution and life expectancy in Europe: Does investment in renewable energy matter? *Science of The Total Environment*, 792, 148480. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148480>
- Rose, N. R. (2007). Lymphocytes. In *Encyclopedia of Stress* (pp. 622–627). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012373947-6.00242-7>
- Ross, S. H., & Cantrell, D. A. (2018). Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. *Annual Review of Immunology*, 36(1), 411–433. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053352>

- Rothenberg, M. E., & Hogan, S. P. (2006). THE EOSINOPHIL. *Annual Review of Immunology*, 24(1), 147–174.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>
- Rottoni. (2019). *Tabela Periódica de 2019*.
- Russell, A. G., & Brunekreef, B. (2009). A Focus on Particulate Matter and Health. *Environmental Science & Technology*, 43(13), 4620–4625.
<https://doi.org/10.1021/es9005459>
- Russo, M. A., Fiore, N. T., van Vreden, C., Bailey, D., Santarelli, D. M., McGuire, H. M., Fazekas de St Groth, B., & Austin, P. J. (2019). Expansion and activation of distinct central memory T lymphocyte subsets in complex regional pain syndrome. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1449-9>
- Santovito, A., Gendusa, C., Cervella, P., & Traversi, D. (2020). In vitro genomic damage induced by urban fine particulate matter on human lymphocytes. *Scientific Reports*, 10(1), 8853. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65785-5>
- Saravia, J., Chapman, N. M., & Chi, H. (2019). Helper T cell differentiation. *Cellular & Molecular Immunology*, 16(7), 634–643. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0220-6>
- Sarkodie, S. A., Strezov, V., Jiang, Y., & Evans, T. (2019). Proximate determinants of particulate matter (PM_{2.5}) emission, mortality and life expectancy in Europe, Central Asia, Australia, Canada and the US. *Science of The Total Environment*, 683, 489–497. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.278>
- Sato, T., Shimosato, T., & Klinman, D. M. (2018). Silicosis and lung cancer: current perspectives. *Lung Cancer: Targets and Therapy, Volume 9*, 91–101.
<https://doi.org/10.2147/LCTT.S156376>
- Sawyer, K., Mundandhara, S., Ghio, A. J., & Madden, M. C. (2009). The Effects of Ambient Particulate Matter on Human Alveolar Macrophage Oxidative and Inflammatory Responses. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(1), 41–57. <https://doi.org/10.1080/15287390903248901>
- Schauberger, G., Piringer, M., Mikovits, C., Zollitsch, W., Hörtenhuber, S. J., Baumgartner, J., Niebuhr, K., Anders, I., Andre, K., Hennig-Pauka, I., & Schönhart, M. (2018). Impact of global warming on the odour and ammonia emissions of livestock buildings used for fattening pigs. *Biosystems Engineering*, 175, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2018.09.001>
- Serrano, J., Piqueras, P., Abbad, A., Tabet, R., Bender, S., & Gómez, J. (2019). Impact on Reduction of Pollutant Emissions from Passenger Cars when Replacing Euro 4 with Euro 6d Diesel Engines Considering the Altitude Influence. *Energies*, 12(7), 1278. <https://doi.org/10.3390/en12071278>

- Shi, M., Kwon, H. S., Peng, Z., Elder, A., & Yang, H. (2012). Effects of Surface Chemistry on the Generation of Reactive Oxygen Species by Copper Nanoparticles. *ACS Nano*, 6(3), 2157–2164. <https://doi.org/10.1021/nn300445d>
- Shoenfelt, J., Mitkus, R. J., Zeisler, R., Spatz, R. O., Powell, J., Fenton, M. J., Squibb, K. A., & Medvedev, A. E. (2009). Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter. *Journal of Leukocyte Biology*, 86(2), 303–312. <https://doi.org/10.1189/jlb.1008587>
- Sierra-Vargas, M. P., Guzman-Grenfell, A. M., Blanco-Jimenez, S., Sepulveda-Sanchez, J. D., Bernabe-Cabanillas, R. M., Cardenas-Gonzalez, B., Ceballos, G., & Hicks, J. J. (2009). Airborne particulate matter PM2.5 from Mexico City affects the generation of reactive oxygen species by blood neutrophils from asthmatics: an in vitro approach. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-4-17>
- Sigaux, J., Biton, J., André, E., Semerano, L., & Boissier, M.-C. (2019). Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(1), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.03.001>
- Singh, R., Gautam, N., Mishra, A., & Gupta, R. (2011). Heavy metals and living systems: An overview. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(3), 246. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.81505>
- Soca-Chafre, G., Avila-Vásquez, H., Rueda-Romero, C., Huerta-García, E., Márquez-Ramírez, S. G., Ramos-Godinez, P., López-Marure, R., Alfaro-Moreno, E., & Montiel-Dávalos, A. (2021). Airborne particulate matter upregulates expression of early and late adhesion molecules and their receptors in a lung adenocarcinoma cell line. *Environmental Research*, 198, 111242. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111242>
- Steenland, K., Mannetje, A., Boffetta, P., Stayner, L., Attfield, M., Chen, J., Dosemeci, M., DeKlerk, N., Hnizdo, E., Koskela, R., & Checkoway, H. (2001). Pooled exposure–response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes and Control*, 12(9), 773–784. <https://doi.org/10.1023/A:1012214102061>
- Tellez-Plaza, M., Jones, M. R., Dominguez-Lucas, A., Guallar, E., & Navas-Acien, A. (2013). Cadmium Exposure and Clinical Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(10), 356. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0356-2>
- Thaiss, C. A., Levy, M., Itav, S., & Elinav, E. (2016). Integration of Innate Immune Signaling. *Trends in Immunology*, 37(2), 84–101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.12.003>
- Theoharides, T. C., Tsilioni, I., & Ren, H. (2019). Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(6), 639–656. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1596800>

- Tian, Y., Liu, H., Wu, Y., Si, Y., Li, M., Wu, Y., Wang, X., Wang, M., Chen, L., Wei, C., Wu, T., Gao, P., & Hu, Y. (2019). Ambient particulate matter pollution and adult hospital admissions for pneumonia in urban China: A national time series analysis for 2014 through 2017. *PLOS Medicine*, *16*(12), e1003010. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003010>
- Tilgner, A., Schaefer, T., Alexander, B., Barth, M., Collett Jr., J. L., Fahey, K. M., Nenes, A., Pye, H. O. T., Herrmann, H., & McNeill, V. F. (2021). Acidity and the multiphase chemistry of atmospheric aqueous particles and clouds. *Atmospheric Chemistry and Physics*, *21*(17), 13483–13536. <https://doi.org/10.5194/acp-21-13483-2021>
- Timmers, V. R. J. H., & Achten, P. A. J. (2016). Non-exhaust PM emissions from electric vehicles. *Atmospheric Environment*, *134*, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.03.017>
- Timmers, V. R. J. H., & Achten, P. A. J. (2018). Non-Exhaust PM Emissions From Battery Electric Vehicles. In *Non-Exhaust Emissions* (pp. 261–287). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811770-5.00012-1>
- Tosi, M. F. (2005). Innate immune responses to infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *116*(2), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.036>
- Tumolo, M., Ancona, V., De Paola, D., Losacco, D., Campanale, C., Massarelli, C., & Uricchio, V. F. (2020). Chromium Pollution in European Water, Sources, Health Risk, and Remediation Strategies: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(15), 5438. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155438>
- Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *125*(2), S24–S32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>
- Valderrama, A., Ortiz-Hernández, P., Agraz-Cibrián, J. M., Tabares-Guevara, J. H., Gómez, D. M., Zambrano-Zaragoza, J. F., Taborda, N. A., & Hernandez, J. C. (2022). Particulate matter (PM10) induces in vitro activation of human neutrophils, and lung histopathological alterations in a mouse model. *Scientific Reports*, *12*(1), 7581. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11553-6>
- van der Zwaan, B. (2013). The role of nuclear power in mitigating emissions from electricity generation. *Energy Strategy Reviews*, *1*(4), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.esr.2012.12.008>
- Verma, V., Shafer, M. M., Schauer, J. J., & Sioutas, C. (2010). Contribution of transition metals in the reactive oxygen species activity of PM emissions from retrofitted heavy-duty vehicles. *Atmospheric Environment*, *44*(39), 5165–5173. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.08.052>
- Vivier, E. (2006). What is natural in natural killer cells? *Immunology Letters*, *107*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2006.07.004>

- Wang, Y., Tang, N., Mao, M., Zhou, Y., Wu, Y., Li, J., Zhang, W., Peng, C., Chen, X., & Li, J. (2021). Fine particulate matter (PM_{2.5}) promotes IgE-mediated mast cell activation through ROS/Gadd45b/JNK axis. *Journal of Dermatological Science*, *102*(1), 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.02.004>
- Wang, Y.-L., Gao, W., Li, Y., & Wang, Y.-F. (2017). Concentration-dependent effects of PM_{2.5} mass on expressions of adhesion molecules and inflammatory cytokines in nasal mucosa of rats with allergic rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *274*(8), 3221–3229. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4606-8>
- Wei, T., & Tang, M. (2018). Biological effects of airborne fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure on pulmonary immune system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *60*, 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.04.004>
- Weijers, E. P., Schaap, M., Nguyen, L., Matthijsen, J., Denier van der Gon, H. A. C., ten Brink, H. M., & Hoogerbrugge, R. (2011). Anthropogenic and natural constituents in particulate matter in the Netherlands. *Atmospheric Chemistry and Physics*, *11*(5), 2281–2294. <https://doi.org/10.5194/acp-11-2281-2011>
- WHO. (2021). *WHO ambient air quality database 2021 update*.
- Winterbottom, C. J., Shah, R. J., Patterson, K. C., Kreider, M. E., Panettieri, R. A., Rivera-Lebron, B., Miller, W. T., Litzky, L. A., Penning, T. M., Heinlen, K., Jackson, T., Localio, A. R., & Christie, J. D. (2018). Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, *153*(5), 1221–1228. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.034>
- Wu, J., Ge, D., Zhou, L., Hou, L., Zhou, Y., & Li, Q. (2018). Effects of particulate matter on allergic respiratory diseases. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, *4*(2), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.04.001>
- Wynn, T. A., Chawla, A., & Pollard, J. W. (2013). Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, *496*(7446), 445–455. <https://doi.org/10.1038/nature12034>
- Xu, X., Zhang, J., Yang, X., Zhang, Y., & Chen, Z. (2020). The Role and Potential Pathogenic Mechanism of Particulate Matter in Childhood Asthma: A Review and Perspective. *Journal of Immunology Research*, *2020*, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/8254909>
- Yang, L., Li, C., & Tang, X. (2020). The Impact of PM_{2.5} on the Host Defense of Respiratory System. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00091>
- Yang, Y., Ruan, Z., Wang, X., Yang, Y., Mason, T. G., Lin, H., & Tian, L. (2019). Short-term and long-term exposures to fine particulate matter constituents and health: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, *247*, 874–882. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.060>
- Yatera, K., Hsieh, J., Hogg, J. C., Tranfield, E., Suzuki, H., Shih, C.-H., Behzad, A. R., Vincent, R., & van Eeden, S. F. (2008). Particulate matter air pollution exposure

- promotes recruitment of monocytes into atherosclerotic plaques. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 294(2), H944–H953.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00406.2007>
- Yatim, K. M., & Lakkis, F. G. (2015). A Brief Journey through the Immune System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), 1274–1281.
<https://doi.org/10.2215/CJN.10031014>
- Yatim, N., Cullen, S., & Albert, M. L. (2017). Dying cells actively regulate adaptive immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 262–275.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.9>
- Zaheer, J., Jeon, J., Lee, S.-B., & Kim, J. S. (2018). Effect of Particulate Matter on Human Health, Prevention, and Imaging Using PET or SPECT. *Progress in Medical Physics*, 29(3), 81. <https://doi.org/10.14316/pmp.2018.29.3.81>
- Zhang, R., Liu, C., Zhou, G., Sun, J., Liu, N., Hsu, P.-C., Wang, H., Qiu, Y., Zhao, J., Wu, T., Zhao, W., & Cui, Y. (2018). Morphology and property investigation of primary particulate matter particles from different sources. *Nano Research*, 11(6), 3182–3192. <https://doi.org/10.1007/s12274-017-1724-y>
- Zhang, R., Wang, G., Guo, S., Zamora, M. L., Ying, Q., Lin, Y., Wang, W., Hu, M., & Wang, Y. (2015). Formation of Urban Fine Particulate Matter. *Chemical Reviews*, 115(10), 3803–3855. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00067>
- Zhang, S., Hu, J., Xiao, G., Chen, S., & Wang, H. (2023). Urban particulate air pollution linked to dyslipidemia by modification innate immune cells. *Chemosphere*, 319, 138040. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138040>
- Zhang, T., Finn, D. F., Barlow, J. W., & Walsh, J. J. (2016). Mast cell stabilisers. *European Journal of Pharmacology*, 778, 158–168.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.071>
- Zhang, X., Xu, X., Ding, Y., Liu, Y., Zhang, H., Wang, Y., & Zhong, J. (2019). The impact of meteorological changes from 2013 to 2017 on PM2.5 mass reduction in key regions in China. *Science China Earth Sciences*, 62(12), 1885–1902.
<https://doi.org/10.1007/s11430-019-9343-3>
- Zhao, C., Liao, J., Chu, W., Wang, S., Yang, T., Tao, Y., & Wang, G. (2012). Involvement of TLR2 and TLR4 and Th1/Th2 shift in inflammatory responses induced by fine ambient particulate matter in mice. *Inhalation Toxicology*, 24(13), 918–927. <https://doi.org/10.3109/08958378.2012.731093>
- Zhao, H., Li, W., Gao, Y., Li, J., & Wang, H. (2014). Exposure to particular matter increases susceptibility to respiratory *Staphylococcus aureus* infection in rats via reducing pulmonary natural killer cells. *Toxicology*, 325, 180–188.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.09.006>